LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



Michaël Bégin

Michaël Bégin

22 mars 2025

Email
psydrmic@gmail.com

Site internet
https://www.unesante.com

Biographie
La bible médicale
Le combat contre le cancer
Le pouvoir des plantes
Les bouleversements du climat et de la nature
Les classes des médicaments
Les dérèglements irréversibles du climat et de la nature
Les infections
Les infections sexuellement transmissibles
Les maladies cutanées
Les maladies des mains
Les maladies du pied
Les maladies du système immunitaire
Les maladies et troubles gastro-intestinaux
Les maladies musculo-squelettiques et rhumatologiques
Les maladies neurodégénératives
Les maladies ORL et des yeux
Les maladies pulmonaires
Les maladies rares
Les maladies rénales et urinaires
Les troubles cardiaques
Les troubles du système reproducteur

Les troubles hormonaux
Les troubles mentaux
Les troubles neurologiques
Pathologies de la coagulation et des thromboses

Ce livre a été créer avec des logiciels libres:

LibreOffice, Debian 12, Liberation serif (Police d'écriture)

Table des matières

Introduction

Les maladies neurodégénératives regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par la dégénérescence progressive des cellules nerveuses, entraînant des troubles moteurs, cognitifs et comportementaux. Ces maladies, souvent incurables, affectent des millions de personnes à travers le monde et posent d'importants défis médicaux et humains.

À travers cet ouvrage, mon objectif est d'explorer en profondeur ces pathologies, leurs mécanismes, leurs manifestations cliniques, ainsi que les avancées en matière de diagnostic et de traitement. Cette démarche s'inscrit dans une quête de compréhension et de sensibilisation, mais aussi dans une perspective personnelle : mon père est atteint d'ataxie, une maladie neurodégénérative qui impacte sa coordination et son autonomie au quotidien. Cette expérience me pousse à partager des connaissances qui, je l'espère, pourront aider d'autres patients et leurs proches à mieux appréhender ces affections.

Ce livre est structuré de manière à fournir une vue d'ensemble des différentes maladies neurodégénératives, en abordant aussi bien les troubles bien connus comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson que des pathologies plus rares comme l'ataxie, la sclérose latérale amyotrophique ou la neuroacanthocytose. En mettant en lumière les aspects scientifiques, mais aussi humains de ces maladies, j'espère contribuer à une meilleure compréhension de ces affections et à une réflexion sur les défis qu'elles posent à notre société.

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative chronique et progressive, caractérisée par une détérioration cognitive entraînant une perte progressive des fonctions mnésiques, exécutives et comportementales. Elle constitue la principale cause de démence chez les personnes âgées et représente un enjeu majeur de santé publique en raison du vieillissement de la population mondiale. Cette maladie, décrite pour la première fois en 1906 par le psychiatre et neurologue allemand Alois Alzheimer, est aujourd'hui au cœur de nombreuses recherches visant à mieux comprendre ses mécanismes et à développer des traitements efficaces.

Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer affecte environ **55 millions de personnes** dans le monde et ce nombre devrait atteindre **139 millions d'ici 2050**, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (World Health Organization, 2023). En France, on estime à près de **1,2 million** le nombre de personnes atteintes, avec environ **225 000 nouveaux cas chaque année** (Santé Publique France, 2022). Le risque de développer la maladie augmente avec l'âge, touchant environ **1 % des 65-69 ans** et plus de **30 % des 85 ans et plus** (Prince et al., 2015).

Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux lésions cérébrales majeures :

1. **Les plaques séniles (ou plaques amyloïdes)** : elles résultent de l’accumulation anormale du peptide bêta-amyloïde (Aβ), issu du clivage de la protéine précurseur amyloïde (APP). Ces agrégats forment des dépôts toxiques qui altèrent la communication entre les neurones et déclenchent une réponse inflammatoire délétère.
2. **Les dégénérescences neurofibrillaires** : elles sont constituées d’amas anormaux de la protéine tau hyperphosphorylée, qui désorganisent le cytosquelette neuronal et entraînent la mort cellulaire.

Ces processus conduisent progressivement à une **atrophie cérébrale**, particulièrement marquée dans l’hippocampe, région impliquée dans la mémoire (Jack et al., 2018).

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer sont multiples :

Facteurs non modifiables

- **Âge** : Le principal facteur de risque.
- **Génétique** : La présence de l’allèle **APOE-ε4** du gène de l’apolipoprotéine E augmente significativement le

risque (Corder et al., 1993). Les formes rares familiales, liées à des mutations des gènes **APP, PSEN1 et PSEN2**, sont responsables de formes précoces de la maladie.

Facteurs modifiables

- **Facteurs cardiovasculaires** : Hypertension, diabète, obésité et dyslipidémie augmentent le risque.
- **Sédentarité et alimentation** : Un régime riche en acides gras saturés et pauvre en antioxydants semble favoriser l'apparition de la maladie. À l'inverse, le régime méditerranéen semble protecteur (Scarmeas et al., 2006).
- **Isolement social et dépression** : Ces facteurs psychologiques sont associés à un risque accru de développer la maladie (Wilson et al., 2007).

Symptômes

La maladie d'Alzheimer évolue en plusieurs stades :

1. **Phase préclinique** (10 à 15 ans avant le diagnostic) : Accumulation silencieuse des lésions cérébrales, sans symptôme apparent.
2. **Déclin cognitif léger (MCI, Mild Cognitive Impairment)** : Troubles légers de la mémoire, sans impact majeur sur la vie quotidienne.
3. **Phase symptomatique** :

- **Stade léger** : Oublis fréquents, désorientation, troubles du langage.
- **Stade modéré** : Difficultés à reconnaître les proches, troubles du raisonnement, agitation.
- **Stade sévère** : Perte d’autonomie totale, mutisme, troubles de la déglutition (McKhann et al., 2011).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de plusieurs approches :

1. **Examens cliniques et neuropsychologiques** (tests de mémoire, langage, orientation).
2. **Imagerie cérébrale** (IRM pour détecter l’atrophie hippocampique, TEP-scan pour les dépôts amyloïdes et tau).
3. **Biomarqueurs du liquide cérébrospinal (LCS)** : taux de **bêta-amyloïde 42**, **tau total** et **tau phosphorylée**.

Traitements

Il n'existe pas encore de traitement curatif, mais plusieurs approches thérapeutiques sont utilisées :

Médicaments symptomatiques

- **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** (donépézil, rivastigmine, galantamine) : Améliorent temporairement la transmission cholinergique.
- **Antagoniste des récepteurs NMDA** (mémantine) : Protège les neurones contre la toxicité du glutamate (Schneider et al., 2011).

Nouveaux traitements

- **Anti-amyloïdes** : Le **Lecanemab**, approuvé par la FDA en 2023, réduit les plaques amyloïdes, ralentissant modestement la progression de la maladie (van Dyck et al., 2023).
- **Thérapies anti-tau** : Encore en phase expérimentale.

Approches non médicamenteuses

- **Stimulation cognitive et rééducation mnésique**.
- **Activité physique et diète adaptée**.
- **Soutien psychologique et social des aidants**.

Prévention

Certaines mesures peuvent réduire le risque de développer la maladie :

- Contrôle des facteurs cardiovasculaires.
- Activité physique régulière.
- Alimentation équilibrée (régime méditerranéen).

- Maintien d’une vie sociale et stimulation intellectuelle.

Conclusion

La maladie d'Alzheimer représente un défi médical et sociétal majeur. Si les traitements actuels restent limités, les progrès de la recherche, notamment sur les biomarqueurs et les nouvelles thérapies, laissent espérer des avancées significatives dans la prise en charge et la prévention de cette pathologie.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative chronique qui affecte principalement le système moteur. Décrite pour la première fois en 1817 par le médecin britannique James Parkinson, cette pathologie est caractérisée par la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire du cerveau. Cette perte neuronale entraîne des troubles moteurs caractéristiques, ainsi que des symptômes non moteurs qui impactent la qualité de vie des patients. Avec une prévalence croissante en raison du vieillissement de la population, la maladie de Parkinson représente un défi majeur pour la recherche médicale et les systèmes de santé.

Épidémiologie et facteurs de risque

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Selon les estimations, elle touche environ 1 à 2 % des personnes de plus de 65 ans et sa prévalence augmente avec l'âge. Toutefois, environ 5 à 10 % des cas concernent des individus de moins de 50 ans, une forme précoce de la maladie.

Les facteurs de risque incluent :

- **Âge avancé** : Principal facteur de risque, la maladie apparaissant généralement après 60 ans.

- **Facteurs génétiques** : Bien que la majorité des cas soient sporadiques, environ 10 à 15 % sont d'origine génétique, impliquant des mutations dans des gènes tels que *LRRK2*, *PARK7*, *PINK1*, et *SNCA*.
- **Facteurs environnementaux** : L'exposition prolongée à certains pesticides et solvants (comme le paraquat et le trichloréthylène) est associée à un risque accru.
- **Facteurs de protection** : Certaines études suggèrent que la consommation de caféine et de nicotine pourrait réduire le risque de développer la maladie.

Physiopathologie

La maladie de Parkinson est principalement causée par la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire, une structure du mésencéphale impliquée dans le contrôle des mouvements. La diminution de la dopamine dans les noyaux gris centraux entraîne un dysfonctionnement du système moteur.

Un autre marqueur clé de la maladie est l'accumulation anormale de la protéine *alpha-synucléine*, formant des agrégats appelés corps de Lewy. Cette accumulation est responsable non seulement des symptômes moteurs, mais aussi de divers symptômes non moteurs en affectant d'autres régions du cerveau.

Les mécanismes sous-jacents impliqués dans la neurodégénérescence incluent :

- **Stress oxydatif**
- **Dysfonction mitochondriale**
- **Inflammation neurogénique chronique**
- **Altérations du système lysosomal et autophagique**

Symptômes cliniques

La maladie de Parkinson se manifeste principalement par des symptômes moteurs, mais elle entraîne aussi une large gamme de symptômes non moteurs, souvent sous-estimés.

Symptômes moteurs

- **Tremblement de repos** : Présent dans environ 70 % des cas, il affecte principalement les mains et disparaît lors des mouvements volontaires.
- **Bradykinésie** : Lenteur des mouvements et réduction de l’amplitude gestuelle, entraînant des difficultés dans les tâches quotidiennes.
- **Rigidité musculaire** : Hypertonie entraînant une résistance aux mouvements passifs.
- **Instabilité posturale** : Tendance à chuter due à des troubles de l’équilibre, généralement présents aux stades avancés.

Symptômes non moteurs

- **Troubles cognitifs** : Déclin cognitif progressif pouvant évoluer vers une démence.

- **Troubles psychiatriques** : Dépression, anxiété, hallucinations.
- **Dysautonomies** : Hypotension orthostatique, constipation, troubles urinaires.
- **Troubles du sommeil** : Insomnie, trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP).

Ces symptômes non moteurs peuvent parfois précéder de plusieurs années l’apparition des troubles moteurs.

Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose principalement sur l'examen clinique. Aucun biomarqueur spécifique n'existe à ce jour. Les critères diagnostiques incluent la présence d'une bradykinésie associée à au moins un autre symptôme moteur.

Des examens complémentaires peuvent être réalisés pour exclure d'autres causes :

- **Imagerie cérébrale** : L'IRM sert à éliminer d’autres pathologies neurodégénératives ou vasculaires.
- **DAT-scan (scintigraphie dopaminergique)** : Peut confirmer une réduction de la densité des transporteurs de la dopamine.

Traitements

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour la maladie de Parkinson, mais plusieurs approches permettent de soulager les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Traitements médicamenteux

- **Levodopa (L-Dopa)** : Principal traitement symptomatique, il est métabolisé en dopamine dans le cerveau. Toutefois, son efficacité diminue avec le temps et entraîne des fluctuations motrices.
- **Agonistes dopaminergiques** : Ropinirole, pramipexole, rotigotine.
- **Inhibiteurs de la MAO-B (monoamine oxydase B)** : Sélégiline, rasagiline.
- **Inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase)** : Entacapone, tolcapone.

Traitements chirurgicaux

- **Stimulation cérébrale profonde (SCP)** : Consiste en l'implantation d'électrodes dans le noyau sous-thalamique ou le globus pallidus interne. Cette technique est réservée aux patients présentant des fluctuations motrices sévères.

Approches non pharmacologiques

- **Rééducation et physiothérapie** : Aide à maintenir la mobilité et l'équilibre.

- **Ergothérapie et orthophonie** : Essentielles pour les troubles de la déglutition et de la parole.
- **Exercice physique** : Peut ralentir la progression de la maladie en améliorant la plasticité neuronale.

Recherches et perspectives futures

Les recherches actuelles se concentrent sur plusieurs axes :

- **Thérapies neuroprotectrices** : Ciblant le stress oxydatif et l’inflammation.
- **Thérapies géniques** : Introduction de gènes protecteurs dans les neurones.
- **Immunothérapie anti-alpha-synucléine** : Développement d'anticorps neutralisant cette protéine.
- **Cellules souches** : Recherche sur la greffe de cellules dopaminergiques pour restaurer la fonction neuronale.

Bien que ces stratégies soient encore expérimentales, elles ouvrent la voie à des traitements modifiant l’évolution de la maladie.

Conclusion

La maladie de Parkinson est une pathologie complexe qui impacte profondément la vie des patients et de leur entourage. Bien que les traitements actuels permettent d'atténuer les symptômes, il n'existe pas encore de solution curative. Les avancées scientifiques récentes offrent cependant un espoir

quant au développement de nouvelles thérapies visant à ralentir la progression de la maladie.

Maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) est une pathologie neurodégénérative héréditaire rare et progressive qui affecte le système nerveux central. Elle se caractérise par une dégénérescence des neurones dans certaines régions du cerveau, notamment le striatum et le cortex cérébral. Cette maladie entraîne des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent avec le temps. Elle est causée par une mutation génétique dominante sur le gène *HTT* situé sur le chromosome 4.

Découverte par le médecin américain George Huntington en 1872, cette maladie reste incurable à ce jour. Toutefois, des avancées dans la recherche permettent d'envisager des thérapies ciblées pour ralentir sa progression.

Épidémiologie

La maladie de Huntington touche environ 5 à 10 personnes sur 100 000 dans les populations d'origine européenne. Elle est moins fréquente chez les populations asiatiques et africaines. L'âge moyen d'apparition des symptômes est d'environ 35 à 45 ans, bien que des formes juvéniles et tardives existent. Lorsque la maladie débute avant l'âge de 20 ans, on parle de maladie de Huntington juvénile, qui présente souvent une évolution plus rapide et des symptômes différents.

Causes et génétique

La MH est causée par une mutation du gène *HTT* qui code pour la huntingtine, une protéine essentielle au fonctionnement neuronal. Cette mutation consiste en une expansion anormale de répétitions du triplet CAG (cytosine-adénine-guanine) dans l’ADN.

- Une personne en bonne santé possède généralement entre 10 et 35 répétitions CAG.
- Une expansion supérieure à 36 répétitions est pathologique.
- Plus le nombre de répétitions est élevé, plus la maladie apparaît tôt et évolue rapidement (phénomène d’anticipation génétique).

La transmission de la maladie est autosomique dominante, ce qui signifie qu’un enfant dont l’un des parents est atteint a 50 % de risque d’hériter de l’anomalie génétique.

Physiopathologie

La huntingtine mutée forme des agrégats toxiques dans les neurones, perturbant les fonctions cellulaires essentielles, notamment le transport intracellulaire, la transcription des gènes et la régulation des protéines. La neurodégénérescence touche en premier lieu le striatum (noyau caudé et putamen), une région impliquée dans la coordination des mouvements volontaires, puis s’étend au cortex cérébral, contribuant aux troubles cognitifs et psychiatriques.

Symptômes

La maladie de Huntington évolue progressivement et se manifeste par trois grandes catégories de symptômes :

1. Troubles moteurs

- Chorée : mouvements involontaires, brusques et désordonnés des membres, du tronc et du visage.
- Hypotonie et troubles de l’équilibre.
- Difficulté à coordonner les mouvements volontaires (akinésie, bradykinésie).
- Dysarthrie (troubles de la parole) et dysphagie (troubles de la déglutition).

2. Troubles cognitifs

- Difficultés de concentration et de planification.
- Altération de la mémoire et de l’apprentissage.
- Diminution des capacités d’adaptation et rigidité mentale.
- Progression vers une démence fronto-sous-corticale.

3. Troubles psychiatriques

- Dépression et anxiété.
- Irritabilité et agressivité.
- Apathie et perte de motivation.
- Hallucinations et idées délirantes dans les formes avancées.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, d'imagerie cérébrale et de tests génétiques.

1. **Examen clinique et neurologique** : évaluation des symptômes moteurs, cognitifs et psychiatriques.
2. **IRM ou scanner cérébral** : atrophie du noyau caudé et du cortex cérébral.
3. **Test génétique** : confirmation de l'expansion CAG anormale dans le gène *HTT*. Ce test est également utilisé pour le dépistage pré-symptomatique des individus à risque.

Traitement et prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif, mais plusieurs stratégies permettent d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients.

1. **Traitements médicamenteux**
    - Tétrabénazine et deutétrabénazine : réduisent les mouvements choréiques.
    - Antipsychotiques (olanzapine, rispéridone) : aident à contrôler les troubles psychiatriques.
    - Antidépresseurs et anxiolytiques : pour la prise en charge des troubles de l'humeur.
2. **Rééducation et accompagnement**

    - Kinésithérapie pour maintenir la motricité et l’équilibre.
    - Orthophonie pour prévenir les troubles de la parole et de la déglutition.
    - Psychothérapie et soutien psychologique pour le patient et ses proches.
3. **Avancées thérapeutiques**
   La recherche explore des approches innovantes, notamment :

    - Thérapies géniques visant à inhiber l’expression du gène *HTT* muté.
    - Approches ARN interférent pour bloquer la production de la huntingtine toxique.
    - Transplantation cellulaire et neuroprotection par des facteurs de croissance neuronaux.

Pronostic et espérance de vie

La MH évolue inexorablement vers une perte progressive de l’autonomie. L’espérance de vie après l’apparition des premiers symptômes varie entre 15 et 25 ans. La cause principale de décès est souvent liée aux complications, telles que les infections pulmonaires (pneumonies d’inhalation), la dénutrition et les chutes.

Conclusion

La maladie de Huntington est une pathologie dévastatrice qui impacte non seulement les patients, mais aussi leurs familles et aidants. Malgré l'absence de traitement curatif, les avancées en génétique et en neurosciences offrent des perspectives encourageantes. Une meilleure prise en charge et des recherches sur des thérapies ciblées pourraient à terme modifier l'évolution de cette maladie et améliorer la qualité de vie des patients.

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi connue sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative progressive affectant les motoneurones. Ces cellules nerveuses contrôlent les mouvements volontaires des muscles. L'atteinte progressive des motoneurones entraîne une faiblesse musculaire, une paralysie et, ultimement, la mort, généralement en raison d'une insuffisance respiratoire.

La SLA est une maladie rare mais grave, avec une incidence d'environ 1 à 2 cas pour 100 000 personnes par an. Elle touche généralement les personnes âgées de 40 à 70 ans, bien qu'elle puisse apparaître plus tôt ou plus tard. Les causes exactes de la maladie restent incertaines, bien que des facteurs génétiques et environnementaux soient impliqués.

Physiopathologie

La SLA est caractérisée par la dégénérescence des motoneurones supérieurs (situés dans le cortex moteur) et des motoneurones inférieurs (présents dans la moelle épinière et le tronc cérébral). Cette dégénérescence entraîne une atrophie musculaire, des fasciculations, une spasticité et une paralysie progressive.

Mécanismes impliqués

Plusieurs mécanismes pathologiques ont été identifiés dans la SLA :

1. **Stress oxydatif et excitotoxicité** : Un excès de glutamate dans la synapse entraîne une toxicité pour les motoneurones.
2. **Dysfonction mitochondriale** : L'altération des mitochondries entraîne une production excessive de radicaux libres, contribuant au stress oxydatif.
3. **Accumulation de protéines anormales** : Des agrégats de protéines mal repliées, notamment la protéine TDP-43 et la superoxyde dismutase 1 (SOD1), s'accumulent dans les neurones.
4. **Inflammation neuronale** : Une activation excessive des cellules gliales et microgliales contribue à la neurodégénérescence.

Causes et facteurs de risque

Formes familiales et sporadiques

La SLA est généralement sporadique (90 à 95 % des cas), mais environ 5 à 10 % des cas sont familiaux et suivent un mode de transmission autosomique dominant. Plusieurs gènes ont été associés à la forme familiale, notamment :

- **SOD1** : Mutation affectant l'élimination des radicaux libres.

- **C9orf72** : Expansion anormale d'une séquence répétée de nucléotides, également impliquée dans certaines formes de démence frontotemporale.
- **TDP-43 et FUS** : Protéines essentielles à la régulation de l'ARN et au fonctionnement neuronal.

Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été suggérés comme contribuant au développement de la SLA, bien que leur rôle exact soit encore débattu :

- **Exposition aux pesticides et métaux lourds**
- **Traumatismes crâniens répétés** (notamment chez certains sportifs)
- **Infections virales**
- **Exposition aux champs électromagnétiques**

Symptômes et évolution

La SLA évolue progressivement, avec une durée médiane de survie de 3 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Cependant, certains patients, comme le célèbre physicien Stephen Hawking, ont survécu plusieurs décennies avec la maladie.

Symptômes précoces

- Faiblesse musculaire asymétrique, généralement dans les mains, les pieds ou la langue.

- Fasciculations (contractions involontaires des muscles).
- Crampes musculaires.
- Difficulté à parler (dysarthrie) ou à avaler (dysphagie).

Progression de la maladie

- Perte progressive de la mobilité, conduisant à une paralysie des membres.
- Insuffisance respiratoire due à l’atteinte des muscles respiratoires.
- Difficultés à parler (dysphonie) et à s’alimenter, nécessitant parfois une gastrostomie.
- Troubles cognitifs et comportementaux (dans 30 % des cas), liés à une atteinte frontotemporale.

Diagnostic

Le diagnostic de la SLA repose sur un ensemble de critères cliniques et d’examens complémentaires :

1. **Électromyographie (EMG)** : Permet d’évaluer l’activité électrique des muscles et de détecter la dégénérescence des motoneurones.
2. **IRM cérébrale et médullaire** : Utilisée pour exclure d’autres pathologies (tumeurs, myélopathies, maladies inflammatoires).
3. **Analyse génétique** : Peut être réalisée en cas de suspicion de SLA familiale.

Aucun biomarqueur spécifique ne permet actuellement de poser un diagnostic précoce de la SLA.

Traitements et prise en charge

Traitements médicamenteux

Il n’existe pas de traitement curatif pour la SLA, mais certains médicaments peuvent ralentir la progression de la maladie :

- **Riluzole** : Premier médicament approuvé, il réduit l’excitotoxicité induite par le glutamate et prolonge la survie d’environ quelques mois.
- **Édaravone** : Antioxydant pouvant ralentir la progression de la maladie dans certains cas.

Prise en charge symptomatique

- **Kinésithérapie et ergothérapie** : Maintien de la mobilité et prévention des complications liées à l’immobilisation.
- **Orthophonie** : Aide à préserver la communication et la déglutition.
- **Ventilation non invasive (VNI)** : Essentielle pour améliorer la qualité de vie en cas d’insuffisance respiratoire.
- **Soutien nutritionnel** : Par sonde nasogastrique ou gastrostomie en cas de dysphagie sévère.

- **Soutien psychologique et soins palliatifs** : Aide aux patients et à leurs familles face à la progression de la maladie.

Recherches et perspectives

Les recherches sur la SLA se concentrent sur plusieurs axes :

- **Thérapies géniques** : Ciblage des mutations génétiques spécifiques (C9orf72, SOD1).
- **Médecine régénérative** : Utilisation de cellules souches pour remplacer les motoneurones perdus.
- **Immunothérapie et anti-inflammatoires** : Modulation de la réponse immunitaire pour ralentir la neurodégénérescence.

Les essais cliniques en cours suscitent l’espoir d’un futur traitement plus efficace, voire curatif.

Conclusion

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative grave et incurable qui entraîne une paralysie progressive et une issue fatale. Bien que les traitements actuels puissent ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients, la recherche continue d’explorer de nouvelles approches thérapeutiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge multidisciplinaire sont essentiels pour optimiser le suivi des patients et leur offrir un accompagnement adapté.

Démence à corps de Lewy

La **démence à corps de Lewy (DCL)** est une maladie neurodégénérative progressive caractérisée par l'accumulation anormale de protéines alpha-synucléine dans le cerveau sous forme de **corps de Lewy**. Elle partage des caractéristiques avec la **maladie d'Alzheimer** et la **maladie de Parkinson**, ce qui peut compliquer son diagnostic. Cette affection représente environ **15 à 25 % des cas de démence** et affecte généralement les personnes de plus de 60 ans.

Physiopathologie et lésions cérébrales

La **démence à corps de Lewy** est causée par l'accumulation anormale de l'**alpha-synucléine**, une protéine qui forme des agrégats toxiques dans le cortex cérébral et les noyaux sous-corticaux. Ces **corps de Lewy** perturbent la communication neuronale et entraînent une dégénérescence des neurones impliqués dans les fonctions cognitives, motrices et autonomes.

Structures cérébrales touchées :

- **Le cortex cérébral** : responsable des fonctions cognitives supérieures.
- **Le tronc cérébral** : affectant la régulation autonome et la vigilance.
- **Le système limbique** : entraînant des troubles émotionnels et comportementaux.

- **Les noyaux gris centraux** : impliqués dans les symptômes moteurs similaires à ceux de la maladie de Parkinson.

Ces lésions entraînent une diminution des neurotransmetteurs, notamment de la **dopamine** et de l'**acétylcholine**, ce qui explique la combinaison de symptômes moteurs et cognitifs.

Symptômes cliniques

La DCL se manifeste par une **triade caractéristique** de symptômes :

Déclin cognitif fluctuant

- Variabilité marquée de la vigilance et de l'attention.
- Épisodes de confusion aiguë alternant avec des périodes de lucidité.
- Atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire (souvent moins marquée que dans la maladie d'Alzheimer).

Hallucinations visuelles

- Fréquentes et précoces, souvent détaillées et récurrentes (vision de personnes, d'animaux, d'objets inexistants).
- Moins sensibles aux traitements antipsychotiques classiques, qui peuvent aggraver la maladie.

Symptômes moteurs parkinsoniens

- Tremblements, rigidité musculaire, bradykinésie (lenteur des mouvements).
- Troubles de la posture et chutes fréquentes.
- Dystonie et dyskinésies (mouvements anormaux involontaires).

Autres symptômes fréquents :

- Troubles du sommeil paradoxal (mouvements violents pendant le sommeil, cauchemars intenses).
- Dysautonomie (hypotension orthostatique, constipation, troubles urinaires).
- Sensibilité aux neuroleptiques (aggravation des symptômes moteurs sous antipsychotiques).
- Dépression et anxiété.

Diagnostic différentiel

Le **diagnostic de la DCL** est complexe car elle partage des caractéristiques avec d'autres maladies neurodégénératives, notamment :

- **Maladie d'Alzheimer** : prédominance des troubles de la mémoire dans Alzheimer, alors que la DCL entraîne plutôt des fluctuations cognitives et des hallucinations précoces.
- **Maladie de Parkinson avec démence (MPD)** : dans la DCL, les symptômes cognitifs apparaissent avant ou en même temps que les troubles moteurs, tandis que dans

la MPD, les symptômes moteurs précèdent la démence d'au moins un an.

- **Démence fronto-temporale** : altérations précoces du comportement et du langage plutôt que des hallucinations et fluctuations cognitives.

Le **diagnostic repose sur des critères cliniques** et peut être confirmé par :

- L'**imagerie cérébrale** (IRM, TEP-scan) montrant une atteinte corticale diffuse.
- La **scintigraphie DAT-scan**, qui détecte une perte des neurones dopaminergiques.

Prise en charge et traitement

Il n'existe **pas de traitement curatif** pour la DCL, mais une prise en charge multidisciplinaire permet d'améliorer la qualité de vie du patient.

Traitement médicamenteux

- **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine)** : améliorent la cognition et réduisent les hallucinations.
- **Lévodopa (L-Dopa)** : utilisée avec prudence pour traiter les symptômes moteurs, mais peut aggraver les hallucinations.
- **Mélatonine et clonazépam** : pour les troubles du sommeil.

- **Antidépresseurs (ISRS)** : pour la gestion des symptômes dépressifs et anxieux.
- **Neuroleptiques atypiques (quétiapine, clozapine)** : à faibles doses, car les antipsychotiques classiques aggravent la maladie.

Approches non médicamenteuses

- **Thérapie cognitive et stimulation cognitive** : maintien des capacités intellectuelles.
- **Rééducation motrice et ergothérapie** : amélioration de l'équilibre et prévention des chutes.
- **Soutien psychologique et accompagnement familial** : essentiel pour la prise en charge globale.

Pronostic et évolution

La **démence à corps de Lewy** évolue sur **6 à 12 ans en moyenne** après le début des symptômes. L'évolution est progressive avec une aggravation des troubles cognitifs et moteurs, menant à une perte d’autonomie.

Les **principales complications** incluent :

- La **pneumonie d’inhalation** due aux troubles de la déglutition.
- L’**augmentation du risque de chutes** et de fractures.
- La **perte d’autonomie totale nécessitant une assistance permanente**.

Conclusion

La **démence à corps de Lewy** est une maladie complexe et invalidante, nécessitant une prise en charge adaptée pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches. Son **diagnostic précoce** permet une meilleure gestion des symptômes et un accompagnement optimal.

Atrophie multisystématisée

L'**atrophie multisystématisée (AMS)** est une maladie neurodégénérative rare, progressive et sporadique, caractérisée par une atteinte combinée des systèmes autonomique, moteur et cérébelleux. Elle appartient au groupe des **synucléinopathies**, au même titre que la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy, en raison de l'accumulation anormale d'**alpha-synucléine** dans le système nerveux central.

Épidémiologie et facteurs de risque

L'AMS affecte environ **3 à 5 personnes sur 100 000** et se manifeste généralement entre **50 et 60 ans**. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes. Les causes exactes de l'AMS restent inconnues, mais des **facteurs environnementaux et génétiques** pourraient jouer un rôle dans son apparition.

Physiopathologie

L'AMS est caractérisée par une **dégénérescence progressive** des **noyaux gris centraux, du tronc cérébral et du cervelet**, ainsi que par la présence de **corps de Papp-Lantos** (inclusions cytoplasmiques gliales riches en alpha-synucléine). Cette neurodégénérescence entraîne une **désorganisation des circuits moteurs et autonomiques**, conduisant aux divers symptômes de la maladie.

Manifestations cliniques

L'AMS se divise en **deux phénotypes principaux** :

- **AMS-P (forme parkinsonienne)** : prédominance d'une rigidité, akinésie et tremblements similaires à ceux de la maladie de Parkinson, mais avec une réponse médiocre à la **lévodopa**.
- **AMS-C (forme cérébelleuse)** : atteinte prédominante du cervelet avec des troubles de l'équilibre, de la coordination et de la parole (dysarthrie).

Outre ces atteintes, l'AMS entraîne des **dysfonctions autonomiques sévères** :

- Hypotension orthostatique
- Troubles urinaires (incontinence, rétention)
- Dysfonction érectile chez l'homme
- Troubles digestifs (constipation, gastroparésie)

Des troubles cognitifs mineurs peuvent apparaître, bien que la **démence ne soit pas une caractéristique principale** de l'AMS.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur des **critères cliniques** établis par la **Movement Disorder Society** (MDS) et l'imagerie cérébrale (IRM, scintigraphie au DAT-scan) montrant une **atrophie du pont, du cervelet et des ganglions de la base**. L'absence de réponse à la **lévodopa** et la présence de **dysautonomie précoce**

sont des éléments clés du diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson.

Prise en charge et traitement

Il n'existe **aucun traitement curatif** pour l'AMS. La prise en charge est **symptomatique et multidisciplinaire** :

- **Médicaments pour l'hypotension orthostatique** : midodrine, fludrocortisone
- **Traitements des troubles urinaires** : sondage intermittent, anticholinergiques
- **Physiothérapie et ergothérapie** pour améliorer la mobilité
- **Support psychologique** pour accompagner les patients et leurs familles

L'évolution est généralement rapide, avec une **espérance de vie de 6 à 10 ans après le diagnostic**.

Perspectives de recherche

Les recherches actuelles se concentrent sur des **thérapies neuroprotectrices** et des stratégies visant à limiter l'accumulation d'alpha-synucléine. Des essais cliniques évaluent l'efficacité d'immunothérapies et de molécules ciblant les mécanismes neurodégénératifs.

Paralysie supranucléaire progressive

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) est une maladie neurodégénérative rare qui affecte principalement le contrôle des mouvements, l'équilibre, la vision et les fonctions cognitives. Elle appartient au groupe des tauopathies, un ensemble de pathologies caractérisées par l'accumulation anormale de la protéine tau dans le cerveau. Décrite pour la première fois en 1964 par Steele, Richardson et Olszewski, la PSP est souvent confondue avec la maladie de Parkinson en raison de la similitude de certains symptômes moteurs. Toutefois, son évolution est plus rapide, et les traitements disponibles restent limités.

Physiopathologie

La PSP est causée par une dégénérescence progressive des neurones, principalement dans les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cortex frontal. L’élément central de cette dégénérescence est l’accumulation anormale de la protéine tau hyperphosphorylée sous forme d’agrégats neurofibrillaires, entraînant la destruction des neurones et des connexions neuronales. Cette accumulation affecte des régions cérébrales impliquées dans la motricité, la cognition et le contrôle des mouvements oculaires.

Les principales structures cérébrales touchées incluent :

- **Le noyau sous-thalamique et le pallidum**, impliqués dans la régulation des mouvements.
- **Le colliculus supérieur**, qui contrôle les mouvements oculaires.
- **Le cortex préfrontal et le cortex cingulaire**, associés aux fonctions exécutives et à la prise de décision.

Symptômes et évolution clinique

La PSP se manifeste généralement entre 60 et 70 ans et progresse rapidement sur une période de 5 à 10 ans. Ses symptômes se regroupent en plusieurs catégories :

Troubles moteurs

- **Instabilité posturale précoce** : L'un des signes distinctifs est la tendance aux chutes fréquentes vers l'arrière (rétropulsion), souvent dès les premières années.
- **Rigidité musculaire et akinésie** : Ces symptômes ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson, mais ils sont souvent plus symétriques et moins sensibles aux traitements dopaminergiques.
- **Dystonie du cou (hyperextension)** : Contrairement à la flexion observée dans la maladie de Parkinson, les patients atteints de PSP ont souvent une posture rigide avec une extension du cou (signe de la "colonne droite").

Troubles oculomoteurs

- **Paralysie du regard vertical** : Une difficulté ou une incapacité à déplacer les yeux vers le haut ou vers le bas est un signe distinctif de la PSP.
- **Saccades oculaires ralenties** : Les patients éprouvent des difficultés à déplacer leurs yeux rapidement, ce qui peut affecter leur lecture et leur capacité à suivre des objets en mouvement.

Troubles cognitifs et comportementaux

- **Apathie et ralentissement cognitif** : Les patients présentent une perte de motivation et un ralentissement de la pensée (bradyphrénie).
- **Difficultés exécutives** : Problèmes de planification, de prise de décision et de flexibilité mentale.
- **Troubles du comportement et de l'humeur** : Irritabilité, impulsivité, ou encore symptômes dépressifs.

Troubles de la déglutition et de la parole

- **Dysarthrie** : La parole devient de plus en plus difficile à comprendre.
- **Dysphagie** : Les difficultés à avaler augmentent le risque de pneumonies par aspiration, qui sont l’une des principales causes de décès chez les patients atteints de PSP.

Diagnostic

Le diagnostic de la PSP repose principalement sur l'évaluation clinique et l'imagerie cérébrale. Aucun test biologique spécifique ne permet de confirmer la maladie, mais certaines techniques d'imagerie peuvent aider à orienter le diagnostic :

- **IRM cérébrale** : Peut révéler une atrophie du mésencéphale, donnant une apparence caractéristique en « colibri » en coupe sagittale.
- **TEP au FDG (Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose)** : Montre une hypométabolisme dans le mésencéphale et les régions frontales.
- **Analyse du liquide céphalorachidien (LCR)** : Permet d'évaluer les taux de protéine tau et de différencier la PSP d'autres tauopathies comme la maladie d'Alzheimer.

Différenciation avec d'autres maladies

La PSP est souvent confondue avec d'autres pathologies neurodégénératives, notamment :

- **Maladie de Parkinson** : Contrairement à la PSP, la maladie de Parkinson répond généralement bien aux traitements dopaminergiques et présente une posture en flexion plutôt qu'en extension.
- **Démence fronto-temporale (DFT)** : La PSP et certaines formes de DFT partagent des symptômes

cognitifs, mais la PSP se distingue par ses troubles oculomoteurs et moteurs précoces.
- **Atrophie multisystématisée (AMS)** : L'AMS présente une atteinte autonome marquée (hypotension orthostatique sévère), absente dans la PSP.

Prise en charge et traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour la PSP. La prise en charge repose sur une approche symptomatique et pluridisciplinaire visant à améliorer la qualité de vie du patient.

Approche médicamenteuse

- **Lévodopa et agonistes dopaminergiques** : Peu efficaces, mais parfois utiles pour améliorer temporairement la rigidité et la bradykinésie.
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)** : Utilisés pour traiter l'apathie et les troubles de l'humeur.
- **Amantadine** : Peut offrir un léger bénéfice sur la motricité.

Rééducation et accompagnement

- **Kinésithérapie** : Indispensable pour prévenir les chutes et maintenir la mobilité.
- **Orthophonie** : Essentielle pour améliorer la communication et limiter les complications liées à la dysphagie.

- **Ergothérapie** : Aide à adapter l'environnement du patient pour limiter les risques de chute.
- **Soutien psychologique** : Important pour le patient et les proches face à l'évolution inexorable de la maladie.

Perspectives et recherche

Les recherches actuelles visent à mieux comprendre les mécanismes de la PSP et à développer des traitements ciblant la protéine tau. Plusieurs pistes sont explorées :

- **Thérapies anti-tau** : Des anticorps monoclonaux visant à limiter l'agrégation de tau sont en phase d'essai clinique.
- **Neuroprotection** : Des études explorent l'impact des inhibiteurs de l'agrégation protéique et des agents anti-inflammatoires sur l'évolution de la maladie.
- **Stimulation cérébrale profonde (SCP)** : Bien que moins efficace que pour la maladie de Parkinson, elle pourrait apporter un bénéfice modéré chez certains patients.

Conclusion

La paralysie supranucléaire progressive est une maladie neurodégénérative complexe, caractérisée par une atteinte motrice, cognitive et oculomotrice progressive. Son diagnostic précoce reste un défi, et les options thérapeutiques actuelles sont limitées. Toutefois, les avancées en neurosciences laissent

espérer des traitements plus efficaces dans les années à venir. En attendant, une prise en charge multidisciplinaire reste essentielle pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Dégénérescence cortico-basale (DCB)

La dégénérescence cortico-basale (DCB) est une maladie neurodégénérative rare appartenant au spectre des tauopathies, caractérisée par une atrophie progressive du cortex cérébral et des ganglions de la base. Décrite pour la première fois dans les années 1960, cette pathologie affecte principalement les personnes âgées de plus de 60 ans et entraîne un déclin moteur, cognitif et comportemental sévère. Souvent confondue avec d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou la démence frontotemporale (DFT), la DCB reste difficile à diagnostiquer cliniquement.

Dans cet article, nous examinerons la physiopathologie de la DCB, ses manifestations cliniques, les méthodes diagnostiques actuelles et les approches thérapeutiques existantes.

Physiopathologie

La DCB est une tauopathie, ce qui signifie qu'elle est associée à l'accumulation anormale de la protéine tau dans certaines régions du cerveau. Cette accumulation entraîne une dégénérescence neuronale progressive, affectant principalement :

- **Le cortex cérébral**, en particulier les régions frontales et pariétales

- **Les ganglions de la base**, notamment le putamen et le noyau caudé
- **Le tronc cérébral et la substance noire**, ce qui explique certains symptômes parkinsoniens

Sur le plan histopathologique, on observe une **perte neuronale importante**, une **gliose** (prolifération des cellules gliales en réponse à la dégénérescence neuronale) et des inclusions neuronales et gliales contenant de la protéine tau hyperphosphorylée. Contrairement à d'autres tauopathies comme la maladie d'Alzheimer, les dépôts amyloïdes sont absents dans la DCB.

Manifestations cliniques

La DCB se caractérise par une combinaison de symptômes moteurs, cognitifs et comportementaux qui évoluent progressivement.

1. Troubles moteurs

Les symptômes moteurs sont souvent asymétriques et incluent :

- **Rigidité et akinésie asymétriques** : ressemblant à la maladie de Parkinson mais ne répondant pas bien à la lévodopa
- **Apraxie (troubles de la coordination motrice volontaire)** : incapacité à effectuer des mouvements coordonnés malgré une force musculaire intacte

- **Myoclonies focales** : contractions musculaires involontaires rapides
- **Dystonie unilatérale** : posture anormale d’un membre (souvent en flexion du bras)
- **Phénomène du "membre étranger"** : le patient ressent que son bras ou sa jambe agit de manière indépendante de sa volonté

2. Troubles cognitifs et comportementaux

Bien que la DCB soit initialement décrite comme une maladie motrice, elle entraîne aussi des déficits cognitifs significatifs, tels que :

- **Troubles exécutifs** : difficultés à planifier, organiser et exécuter des tâches complexes
- **Aphasie non fluente** : troubles du langage, notamment une difficulté à trouver les mots
- **Troubles de la reconnaissance spatiale** : incapacité à interpréter des objets ou des visages
- **Démence frontotemporale possible** : comportements inappropriés, désinhibition, apathie

Ces symptômes sont souvent confondus avec ceux de la démence frontotemporale ou de la maladie d'Alzheimer.

Diagnostic

Le diagnostic de la DCB est difficile, car il repose principalement sur une évaluation clinique et l’exclusion

d’autres pathologies. Aucune analyse biologique ou neuroimagerie ne permet de confirmer avec certitude le diagnostic.

1. Critères cliniques

Les critères diagnostiques incluent une progression insidieuse des symptômes moteurs asymétriques, des troubles cognitifs et la présence de phénomènes tels que le membre étranger ou l’apraxie.

2. Imagerie cérébrale

L’IRM peut montrer une **atrophie corticale asymétrique**, en particulier dans les régions frontopariétales. Une réduction du métabolisme dans ces zones peut être observée avec la TEP au 18F-FDG.

3. Biomarqueurs et avancées récentes

Des recherches récentes explorent l’utilisation de biomarqueurs tau dans le liquide cérébrospinal ou l’imagerie PET avec des traceurs spécifiques à la protéine tau pour améliorer le diagnostic différentiel avec d’autres tauopathies.

Traitement et prise en charge

À ce jour, il n’existe aucun traitement curatif pour la DCB. La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire.

1. Traitements médicamenteux

- **Lévodopa et agonistes dopaminergiques** : souvent inefficaces mais parfois testés pour les symptômes parkinsoniens
- **Benzodiazépines et antimyocloniques** : pour soulager les myoclonies
- **Antidépresseurs (ISRS)** : en cas de troubles du comportement ou de dépression associée

2. Rééducation et thérapies de soutien

- **Kinésithérapie** : pour améliorer la mobilité et prévenir les chutes
- **Orthophonie** : pour les troubles du langage
- **Ergothérapie** : pour adapter l'environnement du patient et faciliter les gestes du quotidien

3. Soins palliatifs

À un stade avancé, la maladie entraîne une perte d'autonomie totale et une prise en charge palliative devient nécessaire.

Pronostic

La DCB est une maladie progressive et incurable. L'espérance de vie moyenne après le diagnostic est d'environ **6 à 8 ans**. Les complications les plus fréquentes incluent des infections pulmonaires dues à la dysphagie et des complications liées à l'immobilité.

Conclusion

La dégénérescence cortico-basale est une maladie rare et complexe, posant des défis diagnostiques et thérapeutiques majeurs. La recherche continue d'explorer des biomarqueurs et des approches thérapeutiques ciblant la protéine tau, avec l'espoir d'améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge des patients.

Démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale (DFT) est un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives caractérisées par une atrophie progressive des lobes frontaux et temporaux du cerveau. Contrairement à la maladie d'Alzheimer, qui affecte principalement la mémoire, la DFT se manifeste par des troubles du comportement, du langage et des fonctions exécutives. Cette affection touche généralement les personnes âgées de 45 à 65 ans et représente environ 10 à 20 % des cas de démence précoce.

Épidémiologie et facteurs de risque

La DFT est plus rare que la maladie d'Alzheimer, mais elle constitue la deuxième cause de démence dégénérative chez les moins de 65 ans. L'incidence annuelle est estimée entre 2,7 et 4,1 cas pour 100 000 personnes. Les principaux facteurs de risque incluent l'hérédité, avec environ 30 à 40 % des cas présentant une histoire familiale de démence. Les mutations génétiques les plus fréquemment impliquées concernent les gènes **MAPT**, **GRN** et **C9orf72**.

Manifestations cliniques

Les symptômes de la DFT varient selon la région cérébrale principalement affectée et se divisent en plusieurs sous-types :

1. Variante comportementale de la DFT (bvDFT)

La forme la plus fréquente, représentant environ 60 % des cas, se caractérise par des changements progressifs de la personnalité et du comportement :

- Désinhibition sociale (comportements inappropriés, manque de respect des conventions sociales).
- Apathie et perte de motivation.
- Compulsions et comportements répétitifs (ex : comportements alimentaires aberrants).
- Altération du jugement et prise de décisions impulsives.

2. Démence fronto-temporale avec aphasie Primaire Progressive (APP)

L'APP se divise en deux sous-types :

- **APP non fluente/agrammatique** : difficulté croissante à produire des phrases grammaticalement correctes, avec un discours haché et laborieux.
- **APP sémantique** : altération progressive de la compréhension des mots et des objets, avec un discours fluide mais dénué de sens.

3. DFT avec syndromes moteurs associés

Certains patients développent une DFT associée à des troubles moteurs ressemblant à la maladie de Parkinson ou à la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Physiopathologie

La DFT est associée à l'accumulation anormale de protéines dans le cerveau, notamment :

- **Tau** : impliquée dans la variante comportementale et l'APP non fluente.
- **TDP-43** : présente dans l'APP sémantique et les formes associées à la SLA.
- **FUS** : observée dans certaines formes rares.

Les mécanismes pathologiques sous-jacents impliquent la dégénérescence des neurones dans les régions frontales et temporales, entraînant une altération des circuits neuronaux responsables du comportement, du langage et des émotions.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique approfondie, appuyée par des examens complémentaires :

- **IRM cérébrale** : atrophie des lobes frontaux et/ou temporaux.
- **Tomographie par émission de positons (TEP-FDG)** : hypométabolisme dans ces régions.
- **Tests neuropsychologiques** : mise en évidence des troubles exécutifs, comportementaux et linguistiques.
- **Analyse génétique** : en cas de suspicion familiale.

Traitement et prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif pour la DFT. La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire :

- **Médicaments** : antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) pour réduire la désinhibition et l'apathie ; antipsychotiques atypiques en cas d'agitation sévère.
- **Thérapie comportementale et cognitive** : stratégies pour gérer les troubles du comportement et améliorer la communication.
- **Soutien aux aidants** : formation et accompagnement pour gérer l’évolution de la maladie.

Pronostic

L'évolution de la DFT est progressive, avec une espérance de vie moyenne de 6 à 10 ans après le diagnostic. Les complications surviennent souvent aux stades avancés, incluant la perte d’autonomie, les infections et les troubles de la déglutition.

Conclusion

La démence fronto-temporale est une pathologie complexe et dévastatrice qui nécessite une meilleure reconnaissance pour améliorer la prise en charge des patients et de leurs familles. La recherche continue d’explorer de nouvelles pistes

thérapeutiques, notamment les traitements ciblant les protéines pathologiques et les approches basées sur la neuroprotection.

Démence associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) rare et rapidement progressive. Elle appartient au groupe des maladies à prions, qui incluent également la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). La MCJ est caractérisée par une dégénérescence neurologique sévère entraînant une démence fulminante, des troubles moteurs et une issue fatale en quelques mois.

Physiopathologie et rôle des prions

La MCJ est causée par l'accumulation anormale d'une protéine prion mal conformée, appelée PrP^Sc (protéine prion pathologique). Cette protéine résiste à la dégradation enzymatique et induit une conversion en chaîne des formes normales de la protéine prion (PrP^C) en PrP^Sc, ce qui entraîne une neurodégénérescence rapide. Les lésions cérébrales observées comprennent une vacuolisation neuronale, une gliose et une perte neuronale diffuse, conférant au tissu cérébral un aspect spongieux caractéristique.

Formes cliniques de la MCJ

La MCJ peut se présenter sous plusieurs formes :

1. **MCJ sporadique (MCJ-s)** : C'est la forme la plus courante (85-90 % des cas). Elle survient sans cause identifiable, généralement entre 55 et 70 ans.
2. **MCJ génétique (MCJ-g)** : Elle est causée par des mutations du gène PRNP, qui code pour la PrP^C, représentant environ 10 à 15 % des cas.
3. **MCJ acquise** : Cette forme est rare et se divise en deux sous-types :
    - **Iatrogène**, due à la transmission par des procédures médicales (greffes de dure-mère, électrodes contaminées, hormone de croissance d'origine humaine).
    - **Variante de la MCJ (vMCJ)**, associée à la consommation de produits contaminés par l'ESB, plus fréquente chez les jeunes adultes.

Manifestations cliniques

Début et progression

La MCJ débute généralement par des symptômes subtils, évoluant rapidement en une démence sévère. Les principales manifestations incluent :

- **Déclin cognitif rapide** : Troubles de la mémoire, désorientation, difficultés langagières et confusion.
- **Troubles moteurs** : Myoclonies (secousses musculaires involontaires), ataxie cérébelleuse, rigidité et mouvements choréo-athétosiques.

- **Troubles psychiatriques** : Dépression, anxiété, hallucinations, et parfois des symptômes psychotiques.
- **Évolution fatale** : La maladie progresse vers un état akinetique mutisme, puis un coma, conduisant au décès en 6 à 12 mois en moyenne.

La variante de la MCJ se distingue par un début plus précoce (souvent avant 30 ans) et des symptômes psychiatriques initiaux plus marqués.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments cliniques, biologiques et radiologiques :

- **IRM cérébrale** : Hypersignaux caractéristiques au niveau des noyaux caudés et du putamen en séquences FLAIR et diffusion.
- **EEG** : Présence de complexes périodiques triphasiques caractéristiques dans la MCJ sporadique.
- **Protéines prion dans le LCR** : Détection de la protéine 14-3-3 et de la RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) hautement spécifique.
- **Biopsie cérébrale** (rarement réalisée) : Confirme l'accumulation de PrP^Sc.

Prise en charge et pronostic

Il n'existe aucun traitement curatif pour la MCJ. La prise en charge est purement symptomatique et vise à soulager les patients :

- **Soins palliatifs** : Gestion de la douleur, anxiolytiques et antipsychotiques en cas d'agitation ou d'hallucinations.
- **Support nutritionnel et assistance respiratoire** : Dans les stades avancés, les patients deviennent grabataires et nécessitent une prise en charge totale.

Le pronostic est sombre, avec un décès survenant en moyenne en moins d’un an après le début des symptômes.

Perspectives de recherche

Les travaux récents visent à mieux comprendre la propagation des prions et à développer des traitements ciblant leur accumulation. Plusieurs pistes sont explorées, notamment des molécules inhibant la conversion de PrP^C en PrP^Sc et des anticorps dirigés contre la PrP pathologique.

Conclusion

La démence associée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob est une affection neurodégénérative rare mais dévastatrice, caractérisée par une évolution rapide et un pronostic fatal. Malgré les avancées diagnostiques, aucun traitement efficace n’existe

encore. La recherche sur les prions reste un domaine clé pour espérer un jour ralentir ou prévenir cette maladie incurable.

Démence vasculaire avec composante neurodégénérative

La démence vasculaire (DV) est la deuxième cause la plus fréquente de démence après la maladie d'Alzheimer, représentant environ 15 à 20 % des cas de démence dans le monde. Elle est causée par des lésions cérébrales d'origine vasculaire qui altèrent la cognition. Cependant, de nombreux patients atteints de démence vasculaire présentent également des caractéristiques neuropathologiques associées aux maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer et la maladie à corps de Lewy. Cette forme mixte, appelée **démence vasculaire avec composante neurodégénérative**, complique le diagnostic et la prise en charge clinique.

Mécanismes physiopathologiques

1. Altérations vasculaires

La démence vasculaire est due à une réduction du débit sanguin cérébral et à des lésions ischémiques affectant la substance blanche et les noyaux gris centraux. Parmi les mécanismes impliqués :

- **Infarctus multiples** : L'occlusion de petites ou grandes artères entraîne des infarctus multiples qui, lorsqu'ils atteignent des zones stratégiques (thalamus,

hippocampe, cortex associatif), perturbent les circuits cognitifs.

- **Leucoaraïose** : L’atteinte chronique de la substance blanche due à une ischémie prolongée contribue au déclin cognitif progressif.
- **Microangiopathie cérébrale** : Associée à l’hypertension et au diabète, elle favorise l’apparition de micro-infarctus et de micro-saignements, aggravant la neurodégénérescence.

2. Neurodégénérescence associée

En plus des lésions vasculaires, de nombreux patients atteints de démence vasculaire présentent des dépôts amyloïdes et tau dans leur cerveau, caractéristiques de la maladie d’Alzheimer. D’autres mécanismes neurodégénératifs peuvent aussi être impliqués :

- **Maladie d’Alzheimer vasculaire** : Une accumulation d’amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux (angiopathie amyloïde cérébrale) provoque des microhémorragies et fragilise la circulation cérébrale.
- **Atteinte des corps de Lewy** : Certains patients développent des inclusions d’α-synucléine dans le tronc cérébral et le cortex, suggérant un chevauchement avec la démence à corps de Lewy.
- **Altération mitochondriale et stress oxydatif** : L’ischémie chronique favorise la mort neuronale et potentialise les processus neurodégénératifs.

Manifestations cliniques

Les patients atteints de démence vasculaire avec composante neurodégénérative présentent un tableau clinique mixte qui combine :

- **Déclin cognitif fluctuant** avec périodes d’aggravation brutale après des accidents vasculaires silencieux.
- **Troubles de la mémoire** similaires à ceux de la maladie d’Alzheimer, bien que la récupération d’indices soit parfois meilleure.
- **Troubles exécutifs précoces** : Difficulté à planifier, organiser et prendre des décisions.
- **Troubles moteurs et parkinsonisme** en cas d’atteinte concomitante des noyaux gris centraux ou de la présence de corps de Lewy.
- **Troubles comportementaux** : Apathie, dépression, agressivité, voire hallucinations visuelles si une atteinte neurodégénérative est présente.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une approche multimodale intégrant :

- **L’imagerie cérébrale (IRM, TDM)** pour détecter les infarctus, la leucoaraïose, la microangiopathie ou l’atrophie corticale.
- **Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien (LCR)** pour détecter la présence de tau et d’amyloïde en cas de suspicion d’Alzheimer associé.

- **Les tests neuropsychologiques** pour différencier la démence vasculaire pure d'une démence mixte avec atteinte neurodégénérative.

Prise en charge et traitement

1. Traitement des facteurs de risque vasculaires

- Contrôle de la pression artérielle, du diabète et des dyslipidémies.
- Arrêt du tabac et réduction de la consommation d'alcool.
- Activité physique régulière pour améliorer la perfusion cérébrale.

2. Traitement pharmacologique

- **Inhibiteurs de la cholinestérase (donepezil, rivastigmine, galantamine)** en cas de composante neurodégénérative associée à la maladie d'Alzheimer.
- **Mémantine** pour améliorer les fonctions cognitives et ralentir la progression des symptômes.
- **Antiparkinsoniens** si une symptomatologie extrapyramidale est présente.
- **Antidépresseurs et antipsychotiques atypiques** en cas de troubles du comportement sévères.

3. Rééducation cognitive et prise en charge sociale

- Thérapies cognitives pour stimuler la mémoire et les fonctions exécutives.
- Aménagement du domicile pour réduire les risques de chutes et favoriser l'autonomie.
- Soutien aux aidants pour limiter l'épuisement psychologique.

Conclusion

La **démence vasculaire avec composante neurodégénérative** est une entité complexe combinant des mécanismes vasculaires et neurodégénératifs. Son diagnostic nécessite une approche clinique et radiologique approfondie, et sa prise en charge repose sur un contrôle strict des facteurs de risque vasculaires ainsi qu'un traitement symptomatique adapté aux manifestations cognitives et motrices. Les recherches futures devront mieux comprendre l'interaction entre les lésions vasculaires et neurodégénératives pour développer des traitements ciblés.

Démence liée à l’alcoolisme

La consommation excessive et prolongée d’alcool peut avoir des conséquences dévastatrices sur le cerveau, notamment en contribuant au développement de la démence liée à l’alcoolisme. Ce trouble neurocognitif est caractérisé par des déficits cognitifs progressifs qui altèrent la mémoire, le raisonnement, l’attention et les capacités fonctionnelles de l’individu. Il est souvent sous-diagnostiqué ou confondu avec d’autres formes de démence, comme la maladie d’Alzheimer. Cet article explore les mécanismes sous-jacents de la démence alcoolique, ses manifestations cliniques, son diagnostic, son traitement et son pronostic.

Physiopathologie de la démence alcoolique

L’alcool a un effet neurotoxique direct sur le cerveau, entraînant une atrophie cérébrale progressive. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le développement de la démence alcoolique :

1. **Toxicité directe de l’alcool** : La consommation chronique d’alcool entraîne une neurodégénérescence par stress oxydatif, inflammation et apoptose neuronale. Elle perturbe également les neurotransmetteurs, notamment le glutamate et le GABA, ce qui affecte la cognition et l’humeur (Harper, 2009).

2. **Carences nutritionnelles** : L'alcoolisme chronique entraîne une malabsorption des vitamines essentielles, notamment la thiamine (vitamine B1). Une carence en thiamine peut provoquer l'encéphalopathie de Wernicke, qui, si elle n'est pas traitée, évolue vers le syndrome de Korsakoff, une forme sévère de démence amnésique (Sechi & Serra, 2007).
3. **Altérations vasculaires** : L'alcoolisme augmente le risque d'hypertension et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), contribuant ainsi à des lésions cérébrales ischémiques qui exacerbent le déclin cognitif (Gupta & Warner, 2008).
4. **Atrophie cérébrale** : Les études d'imagerie montrent une réduction du volume cérébral, en particulier dans le cortex frontal et le corps calleux, des régions impliquées dans la prise de décision et la mémoire (Pfefferbaum et al., 2014).

Manifestations cliniques

Les symptômes de la démence alcoolique varient selon la gravité des lésions cérébrales et la présence de comorbidités. Parmi les principales manifestations, on retrouve :

- **Déficits mnésiques** : Les patients ont des difficultés à encoder de nouvelles informations et présentent une amnésie antérograde marquée.

- **Altération des fonctions exécutives** : Troubles du jugement, de la planification et de l’inhibition des comportements inappropriés.
- **Troubles de l’attention et du langage** : Réduction de la fluidité verbale et difficultés à maintenir l’attention sur une tâche.
- **Symptômes comportementaux et psychiatriques** : Irritabilité, agressivité, apathie et parfois hallucinations.
- **Ataxie et neuropathie périphérique** : En cas de carence sévère en thiamine, des troubles moteurs peuvent être observés.

Diagnostic

Le diagnostic de la démence alcoolique repose sur plusieurs critères cliniques et paracliniques :

1. **Anamnèse détaillée** : Identification d’un antécédent d’alcoolisme chronique (consommation excessive >5 ans).
2. **Examens neuropsychologiques** : Tests évaluant la mémoire, l’attention et les fonctions exécutives (ex. : MMSE, MoCA).
3. **Imagerie cérébrale** : L’IRM ou le scanner cérébral peuvent révéler une atrophie corticale et sous-corticale, notamment au niveau du lobe frontal (Pitel et al., 2012).
4. **Dosages biologiques** : Déficit en thiamine, anomalies hépatiques et électrolytiques fréquentes chez les patients alcooliques.

Traitement et prise en charge

Bien qu'aucun traitement ne permette de guérir la démence alcoolique, une prise en charge précoce peut ralentir l'évolution de la maladie.

1. **Sevrage alcoolique** : L'arrêt de la consommation d'alcool est essentiel pour éviter une aggravation des lésions cérébrales. Une prise en charge en addictologie est souvent nécessaire.
2. **Supplémentation en thiamine** : L'administration précoce de vitamine B1 peut prévenir ou limiter les séquelles neurologiques du syndrome de Wernicke-Korsakoff (Isenberg-Grzeda et al., 2012).
3. **Réhabilitation cognitive** : Des thérapies cognitives et comportementales peuvent améliorer certaines capacités résiduelles.
4. **Soutien psychosocial** : Un suivi psychiatrique et une aide aux proches sont essentiels pour la prise en charge à long terme.

Pronostic

Le pronostic de la démence alcoolique dépend de plusieurs facteurs, notamment la durée et l'intensité de l'alcoolisme, l'âge du patient, la présence de comorbidités et l'adhésion au traitement. Chez certains patients, une amélioration partielle est possible après l'arrêt de l'alcool et une prise en charge

appropriée. Toutefois, dans les cas avancés, la maladie progresse vers une perte d’autonomie sévère.

Conclusion

La démence liée à l’alcoolisme est une affection grave mais évitable. La prévention passe par une sensibilisation aux effets neurotoxiques de l’alcool et par une détection précoce des troubles cognitifs chez les patients à risque. Un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée peuvent améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Démence dans le cadre du VIH (encéphalopathie associée au VIH)

La démence associée au VIH, également connue sous le nom d'encéphalopathie associée au VIH ou trouble neurocognitif associé au VIH (HIV-Associated Neurocognitive Disorder, HAND), représente l'une des complications neurologiques les plus graves du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle se manifeste par des troubles cognitifs progressifs, des altérations motrices et des changements comportementaux, affectant considérablement la qualité de vie des patients. Malgré l'introduction des thérapies antirétrovirales (TAR) qui ont réduit l'incidence des formes sévères, des formes plus légères persistent chez de nombreux patients vivant avec le VIH.

Physiopathologie

Le VIH ne cible pas directement les neurones, mais il envahit le système nerveux central (SNC) en infectant des cellules immunitaires comme les monocytes, les macrophages et les cellules microgliales. Ces cellules libèrent des médiateurs neurotoxiques, dont le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), l'interleukine-1β (IL-1β) et des protéines virales comme la gp120 et la Tat, contribuant ainsi à l'inflammation neuronale et à la neurodégénérescence.

Le VIH peut pénétrer dans le SNC dès les premiers stades de l'infection, où il persiste sous une forme latente. Au fil du temps, en l’absence de traitement efficace, une neuroinflammation chronique se développe, conduisant à des dommages progressifs des circuits neuronaux impliqués dans la cognition, la mémoire et le contrôle moteur.

Manifestations cliniques

La démence associée au VIH se caractérise par une progression insidieuse des symptômes cognitifs, comportementaux et moteurs :

Symptômes cognitifs

- Troubles de l'attention et de la concentration
- Ralentissement psychomoteur
- Difficultés mnésiques, en particulier la mémoire de travail
- Altération des fonctions exécutives (planification, organisation, prise de décision)

Symptômes comportementaux

- Apathie et retrait social
- Dépression et anxiété
- Irritabilité et désinhibition
- Troubles du sommeil

Symptômes moteurs

- Troubles de la coordination et de la démarche
- Hyperréflexie
- Tremblements et rigidité musculaire (ressemblant à une atteinte parkinsonienne)

Ces symptômes s'aggravent progressivement en l'absence de prise en charge adéquate, menant à une perte d'autonomie.

Diagnostic

Le diagnostic de la démence associée au VIH repose sur une évaluation clinique détaillée, incluant :

- **Anamnèse et évaluation neurologique** pour identifier les déficits cognitifs et moteurs.
- **Tests neuropsychologiques** comme le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ou le HIV Dementia Scale (HDS).
- **Imagerie cérébrale (IRM, TEP-Scan)** pour détecter une atrophie corticale, une hyperintensité de la substance blanche et une inflammation.
- **Ponction lombaire** pour analyser le liquide céphalorachidien à la recherche de marqueurs inflammatoires et de la charge virale du VIH.

Le diagnostic différentiel inclut d'autres causes de troubles neurocognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer, les encéphalopathies métaboliques et les infections opportunistes (toxoplasmose cérébrale, méningite cryptococcique).

Traitement et prise en charge

Traitement antirétroviral (TAR)

La base du traitement repose sur une thérapie antirétrovirale efficace permettant de réduire la charge virale du VIH et de limiter les dommages neurologiques. Certaines molécules antirétrovirales, comme le dolutégravir et le maraviroc, traversent la barrière hémato-encéphalique et offrent une meilleure protection neurologique.

Approche symptomatique

- **Rééducation cognitive et neuropsychologique** pour stimuler les fonctions intellectuelles résiduelles.
- **Traitement des troubles psychiatriques associés**, avec des antidépresseurs (IRS), des anxiolytiques ou des antipsychotiques si nécessaire.
- **Physiothérapie et ergothérapie** pour améliorer la coordination et l'autonomie motrice.

Prévention et suivi

Un suivi régulier des fonctions cognitives chez les patients vivant avec le VIH est essentiel pour détecter précocement toute détérioration. Les stratégies de prévention incluent une adhésion stricte au traitement antirétroviral, la prise en charge des comorbidités (diabète, hypertension, dyslipidémie) et une hygiène de vie saine (alimentation équilibrée, activité physique).

Conclusion

La démence associée au VIH reste une complication invalidante du virus, bien que son incidence ait diminué grâce aux traitements antirétroviraux modernes. La prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire combinant thérapie antirétrovirale, soutien cognitif et prise en charge symptomatique. Une détection précoce et une adhésion rigoureuse au traitement sont essentielles pour améliorer la qualité de vie des patients et limiter la progression des troubles neurocognitifs.

Ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative héréditaire rare qui affecte principalement le système nerveux et le cœur. Elle se manifeste par une dégénérescence progressive du cervelet et de la moelle épinière, entraînant des troubles moteurs et une altération des fonctions cardiaques. Décrite pour la première fois par Nikolaus Friedreich en 1863, cette pathologie autosomique récessive est causée par une mutation du gène *FXN*, responsable de la production de la frataxine, une protéine essentielle au métabolisme mitochondrial.

Épidémiologie

L’ataxie de Friedreich est une maladie rare, avec une prévalence estimée entre 1/30 000 et 1/50 000 naissances dans la population caucasienne. Elle est plus fréquente en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, tandis qu’elle est plus rare en Afrique et en Asie. La fréquence des porteurs sains est d’environ 1 personne sur 90 dans les populations les plus touchées.

Étiologie et génétique

L’ataxie de Friedreich est causée par une mutation du gène *FXN* situé sur le chromosome 9q13. Cette mutation se traduit par une expansion anormale de triplets GAA dans la première intron du gène, entraînant une réduction de l’expression de la

frataxine. Cette protéine joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme du fer dans les mitochondries, et son déficit entraîne une accumulation toxique de fer, une production accrue de radicaux libres et un stress oxydatif menant à la dégénérescence des neurones et des cardiomyocytes.

Physiopathologie

La carence en frataxine entraîne une altération du fonctionnement mitochondrial, provoquant une dégénérescence progressive des neurones sensoriels du ganglion spinal dorsal, des voies spinocérébelleuses, et du tractus corticospinal. La destruction de ces structures est responsable des symptômes neurologiques caractéristiques de la maladie. En parallèle, l’implication cardiaque, due à l’accumulation de fer dans le myocarde, provoque une cardiomyopathie hypertrophique qui est la principale cause de mortalité chez ces patients.

Manifestations cliniques

Ataxie et troubles neurologiques

L’ataxie de Friedreich débute généralement entre 5 et 15 ans. Les premiers symptômes incluent une ataxie progressive des membres inférieurs, une instabilité à la marche et une perte des réflexes ostéotendineux. Avec l’évolution de la maladie, les patients développent :

- Une dysarthrie (troubles de la parole)

- Une perte de la coordination des membres supérieurs
- Une aréflexie tendineuse
- Une atteinte proprioceptive sévère
- Une scoliose progressive
- Un pied creux

Complications cardiaques

Les manifestations cardiaques sont présentes chez 60 à 90 % des patients et comprennent :

- Une cardiomyopathie hypertrophique
- Une arythmie
- Une insuffisance cardiaque
- Une hypertension pulmonaire

Les complications cardiaques sont la principale cause de décès, souvent autour de la quatrième ou cinquième décennie de vie.

Autres atteintes associées

- Un diabète sucré (10 à 30 % des patients)
- Une perte auditive et visuelle dans certains cas
- Une atteinte du système urinaire (incontinence)

Diagnostic

Le diagnostic de l’ataxie de Friedreich repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et génétiques.

Examens cliniques et neurologiques

L'examen met en évidence une ataxie cérébelleuse, une aréflexie, une dysarthrie et des troubles de la sensibilité proprioceptive.

Imagerie médicale

- L'IRM cérébrale et médullaire peut révéler une atrophie du cervelet et de la moelle épinière.
- L'ECG et l'échocardiographie permettent d'évaluer l'atteinte cardiaque.

Test génétique

Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire du gène *FXN*, qui met en évidence l'expansion anormale de répétitions GAA.

Prise en charge et traitement

Approche thérapeutique actuelle

Il n'existe pas de traitement curatif pour l'ataxie de Friedreich. La prise en charge repose sur :

- **Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle** : maintien de la mobilité et prévention des déformations.
- **Traitement symptomatique** : bêtabloquants pour l'atteinte cardiaque, antidiabétiques pour le diabète.

- **Appareillage orthopédique** : corsets pour la scoliose, attelles pour les déformations du pied.
- **Traitement des troubles neurologiques** : certains patients bénéficient d’une thérapie médicamenteuse pour améliorer la coordination motrice.

Recherches et thérapies expérimentales

Les stratégies en développement incluent :

- **Thérapie génique** : restauration de l’expression de la frataxine.
- **Molécules chaperonnes** : stabilisation de la frataxine.
- **Antioxydants et agents chélateurs du fer** : réduction du stress oxydatif mitochondrial.
- **Thérapie à base d’ARN interférentiels** : modulation de l’expression génique.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l’efficacité de molécules comme l’omaveloxolone, qui a montré des résultats prometteurs dans l’amélioration de la fonction neurologique des patients atteints.

Pronostic

Le pronostic de l’ataxie de Friedreich est réservé. La maladie évolue progressivement vers une invalidité sévère, et la majorité des patients deviennent dépendants du fauteuil roulant dans les 10 à 15 ans suivant l’apparition des premiers

symptômes. L’espérance de vie varie de 30 à 50 ans, avec une mortalité principalement due aux complications cardiaques.

Conclusion

L’ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative rare, invalidante et évolutive, pour laquelle il n’existe pas encore de traitement curatif. Son diagnostic repose sur des critères cliniques et génétiques, et la prise en charge vise principalement à améliorer la qualité de vie des patients. Les avancées dans la recherche offrent un espoir pour de futures thérapies ciblées qui pourraient ralentir ou arrêter la progression de la maladie.

Les ataxies spinocérébelleuses

Les ataxies spinocérébelleuses (SCA) constituent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives héréditaires caractérisées par une dégénérescence progressive du cervelet et de ses connexions, entraînant des troubles de la coordination motrice, de l'équilibre et de la parole. À ce jour, 48 types différents de SCA ont été identifiés, chacun étant associé à des mutations spécifiques dans divers gènes.

Caractéristiques générales des SCA

Les SCA se transmettent généralement selon un mode autosomique dominant, ce qui signifie qu'une seule copie mutée du gène est suffisante pour provoquer la maladie. Les symptômes cliniques varient en fonction du type de SCA, mais incluent typiquement une ataxie cérébelleuse progressive, des troubles de l'élocution (dysarthrie), des anomalies des mouvements oculaires et, dans certains cas, des manifestations extracérébelleuses telles que des neuropathies périphériques, une spasticité ou des troubles cognitifs.

Principaux types de SCA et leurs spécificités

1. **SCA1** : Caractérisée par une ataxie progressive, une dysarthrie et une détérioration des fonctions bulbaires. L'âge d'apparition se situe généralement entre 30 et 40 ans.

2. **SCA2** : Se manifeste par une ataxie, une lenteur des mouvements oculaires, des neuropathies périphériques et, parfois, des tremblements.
3. **SCA3** (également connue sous le nom de maladie de Machado-Joseph) : La forme la plus courante de SCA dans le monde, elle présente une ataxie, une dystonie, une ophtalmoplégie et des symptômes parkinsoniens.
4. **SCA6** : Caractérisée par une ataxie pure avec une progression lente, souvent associée à des mutations du gène CACNA1A.
5. **SCA7** : Associe une ataxie progressive à une dégénérescence rétinienne, conduisant à une perte de vision.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic des SCA repose sur une combinaison d'examens cliniques, d'imagerie cérébrale (notamment l'IRM pour évaluer l'atrophie cérébelleuse) et de tests génétiques permettant

d'identifier la mutation spécifique en cause. La prise en charge est principalement symptomatique, visant à améliorer la qualité de vie des patients par des approches multidisciplinaires incluant la kinésithérapie, l'orthophonie et, si nécessaire, des traitements pharmacologiques pour les symptômes associés.

Perspectives de recherche

Des recherches récentes ont mis en évidence des signatures moléculaires communes entre différentes formes de SCA, suggérant la possibilité de développer des stratégies thérapeutiques ciblant ces mécanismes partagés.

De plus, l'identification de biomarqueurs spécifiques est en cours afin de faciliter le diagnostic précoce et le suivi de la progression de la maladie.

Conclusion

Les ataxies spinocérébelleuses représentent un ensemble complexe de maladies génétiques avec une grande variabilité clinique et génétique. La compréhension approfondie de leurs mécanismes pathogéniques est essentielle pour le développement de traitements efficaces et pour améliorer la qualité de vie des patients affectés.

Leucoencéphalopathies progressives héréditaires

Les leucoencéphalopathies progressives héréditaires constituent un groupe de maladies neurologiques rares caractérisées par une atteinte progressive de la substance blanche du système nerveux central. Ces pathologies sont généralement causées par des mutations génétiques affectant des protéines essentielles au maintien de la myéline, au métabolisme des cellules gliales ou à la régulation des processus neurodégénératifs. Parmi les formes les plus connues, on retrouve la leucodystrophie métachromatique, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, la maladie d'Alexander et la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche de type Vanishing White Matter (VWM).

Ce texte explore les différentes formes de leucoencéphalopathies progressives héréditaires, leurs mécanismes physiopathologiques, leurs manifestations cliniques, leur diagnostic et les options thérapeutiques disponibles.

Physiopathologie des leucoencéphalopathies progressives héréditaires

Les leucoencéphalopathies progressives héréditaires sont causées par des mutations génétiques touchant des gènes

impliqués dans diverses fonctions essentielles à la santé de la substance blanche :

- **Synthèse et maintien de la myéline** : Certaines maladies, comme la leucodystrophie métachromatique et l'adrénoleucodystrophie, impliquent des anomalies dans le métabolisme lipidique, conduisant à une dégradation prématurée de la myéline.
- **Fonctionnement des astrocytes et oligodendrocytes** : Par exemple, la maladie d'Alexander est causée par des mutations du gène **GFAP**, entraînant une accumulation anormale de protéines dans les astrocytes et une défaillance de la myélinisation.
- **Dysfonction mitochondriale et stress oxydatif** : Certaines leucoencéphalopathies, notamment celles associées à des mutations dans **POLG** (ADN polymérase gamma), impliquent une atteinte mitochondriale contribuant à la dégénérescence de la substance blanche.

Principales formes de leucoencéphalopathies progressives héréditaires

Leucodystrophie métachromatique (MLD)

Mutation impliquée : **ARSA** (Arylsulfatase A)
Mode de transmission : Autosomique récessif
Mécanisme : Accumulation de sulfatides toxiques, entraînant

une destruction progressive de la myéline.
Manifestations cliniques :

- Troubles moteurs progressifs
- Déclin cognitif
- Atrophie cérébrale

Le diagnostic repose sur le dosage des sulfatides urinaires et l'analyse enzymatique de l'ARSA. La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pour les formes précoces.

Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD)

Mutation impliquée : **ABCD1**
Mode de transmission : Récessif lié à l'X
Mécanisme : Accumulation d'acides gras à très longue chaîne (VLCFA) dans la myéline, entraînant une neuroinflammation.
Manifestations cliniques :

- Troubles comportementaux
- Dégradation neurologique rapide
- Insuffisance surrénalienne associée

Le diagnostic repose sur le dosage des VLCFA et l'analyse génétique. La thérapie génique est une approche prometteuse pour cette maladie.

Maladie d'Alexander

Mutation impliquée : **GFAP**
Mode de transmission : Autosomique dominant

Mécanisme : Accumulation anormale de protéines GFAP dans les astrocytes, entraînant une perte de la myéline.
Manifestations cliniques :

- Macrocrânie
- Spasticité
- Troubles cognitifs

Le diagnostic est basé sur l'IRM cérébrale montrant des anomalies caractéristiques de la substance blanche. Aucun traitement curatif n'existe actuellement.

Leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche de type Vanishing White Matter (VWM)

Mutation impliquée : **EIF2B1-5**
Mode de transmission : Autosomique récessif
Mécanisme : Défaillance de la réponse au stress cellulaire dans les oligodendrocytes, entraînant une dégénérescence progressive de la myéline.
Manifestations cliniques :

- Dégradation progressive après un stress métabolique (fièvre, traumatisme)
- Ataxie
- Épilepsie

Le diagnostic repose sur l'analyse génétique et l'IRM cérébrale. Aucune thérapie curative n'est actuellement disponible.

Diagnostic et imagerie

L'identification des leucoencéphalopathies progressives héréditaires repose sur plusieurs approches :

- **IRM cérébrale** : Mise en évidence de lésions spécifiques de la substance blanche (hypersignaux en T2).
- **Tests biochimiques** : Dosage enzymatique (MLD), analyse des VLCFA (ALD).
- **Analyse génétique** : Séquençage des gènes impliqués dans les différentes formes de leucoencéphalopathies.

Perspectives thérapeutiques

Les options thérapeutiques varient en fonction des maladies :

- **Thérapie génique** : Développement prometteur pour certaines leucodystrophies, comme l'ALD.
- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques** : Indiquée pour les formes précoces de MLD.
- **Approches symptomatiques** : Physiothérapie, prise en charge cognitive et orthopédique.

Des recherches sont en cours pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment dans le domaine des chaperons moléculaires et de la modulation du stress cellulaire.

Conclusion

Les leucoencéphalopathies progressives héréditaires regroupent un ensemble de maladies rares mais sévères, impactant profondément la qualité de vie des patients. Malgré l’absence de traitements curatifs pour la plupart d’entre elles, les avancées en génétique, en thérapie génique et en médecine régénérative offrent des perspectives encourageantes pour l’avenir.

Paraparésies spastiques héréditaires

Les paraparésies spastiques héréditaires (PSH), aussi appelées paraplégies spastiques héréditaires, constituent un groupe hétérogène de maladies neurologiques rares caractérisées par une dégénérescence progressive des voies motrices centrales. Ces maladies sont génétiquement diverses et présentent une grande variabilité clinique. Elles se manifestent principalement par une spasticité et une faiblesse musculaire des membres inférieurs, résultant d'une atteinte des motoneurones supérieurs.

Épidémiologie

Les PSH sont des maladies rares, avec une prévalence estimée entre 1 et 10 cas pour 100 000 personnes. Elles affectent les deux sexes et peuvent se manifester à tout âge, bien que l'apparition des symptômes soit souvent observée dans l'enfance ou l'adolescence.

Classification

Les PSH sont classées en deux grands groupes selon leur mode de transmission et leurs manifestations cliniques associées :

1. **Formes pures (ou non compliquées)** : elles se caractérisent par une spasticité et une faiblesse

musculaire progressives sans autres atteintes neurologiques majeures.

2. **Formes complexes (ou compliquées)** : elles sont associées à d'autres symptômes neurologiques ou systémiques, tels que l'ataxie, la neuropathie périphérique, l'épilepsie, une atteinte cognitive ou une atteinte oculaire.

Physiopathologie

Les PSH sont causées par des mutations dans plusieurs gènes impliqués dans le transport axonal, la dynamique mitochondriale, et la dégradation des protéines. Parmi les gènes les plus fréquemment impliqués, on trouve :

- **SPAST (SPG4)** : la forme la plus courante, responsable d'environ 40 % des cas autosomiques dominants.
- **ATL1 (SPG3A)** : impliquée dans les formes à début précoce.
- **REEP1, KIF5A, et autres** : impliqués dans diverses formes pures et complexes.

L'atteinte principale concerne la dégénérescence des axones des neurones du faisceau corticospinal, conduisant à une altération progressive de la transmission des influx nerveux vers les muscles des membres inférieurs.

Manifestations cliniques

Les symptômes des PSH varient en fonction du type et de la gravité de la maladie, mais incluent généralement :

- Une spasticité progressive des membres inférieurs.
- Une faiblesse musculaire distale.
- Une hyperréflexie tendineuse.
- Une marche à petits pas avec augmentation du tonus musculaire.
- Une déformation des pieds et une réduction de la mobilité articulaire.

Dans les formes complexes, on peut observer des symptômes additionnels tels que des troubles cognitifs, une ataxie, des troubles de la vision ou une neuropathie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques, familiaux et génétiques :

1. **Examen clinique et neurologique** pour identifier les signes moteurs.
2. **IRM cérébrale et médullaire** pour exclure d'autres pathologies (sclérose en plaques, myélopathies).
3. **Analyses génétiques** permettant d'identifier la mutation causale.

4. **Examens électrophysiologiques** comme l'électromyographie (EMG) et les potentiels évoqués.

Traitement et prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif pour les PSH, mais plusieurs stratégies permettent de gérer les symptômes :

- **Traitement symptomatique** :
  - Baclofène, benzodiazépines, toxine botulique pour réduire la spasticité.
  - Physiothérapie pour maintenir la mobilité et prévenir les contractures.
  - Orthèses et aides à la marche.
- **Traitements en développement** : des thérapies géniques et pharmacologiques sont à l'étude pour cibler les mécanismes sous-jacents.

Pronostic

Le pronostic dépend du type de PSH et de la progression de la maladie. Les formes pures évoluent généralement lentement, permettant aux patients de conserver une certaine autonomie. Les formes complexes peuvent avoir un impact plus sévère sur la qualité de vie.

Conclusion

Les paraparésies spastiques héréditaires sont des maladies neurologiques rares et évolutives dont la prise en charge repose sur une approche multidisciplinaire. Les progrès en génétique et en neurosciences pourraient offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les années à venir.

Dystonie-parkinsonisme lié au gène ATP1A3

La dystonie-parkinsonisme liée au gène **ATP1A3** est une maladie neurologique rare qui associe des symptômes dystoniques et parkinsoniens. Elle est causée par des mutations du gène **ATP1A3**, qui code pour la sous-unité alpha-3 de la pompe sodium-potassium ATPase (Na+/K+-ATPase). Ce trouble appartient à un spectre de maladies associées aux mutations de **ATP1A3**, incluant également l'encéphalopathie paroxystique (alternating hemiplegia of childhood, AHC) et le syndrome de CAPOS (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, sensorineural hearing loss).

Étiologie et génétique

Le gène **ATP1A3** est situé sur le chromosome 19q13.2 et joue un rôle crucial dans l'homéostasie ionique neuronale. Des mutations pathogènes dominantes de ce gène entraînent une altération du transport des ions sodium et potassium à travers la membrane neuronale, perturbant ainsi l'excitabilité neuronale et les réseaux moteurs.

Les mutations spécifiques de **ATP1A3** sont responsables de plusieurs phénotypes cliniques, y compris :

- La dystonie-parkinsonisme à début précoce.
- L'AHC (hémiplégie alternante de l'enfance).

- Le syndrome de CAPOS.
- D'autres formes d'encéphalopathies développementales.

Manifestations cliniques

Dystonie

Les patients atteints de dystonie-parkinsonisme lié à **ATP1A3** développent généralement une dystonie segmentaire ou généralisée affectant principalement :

- Le tronc et les membres.
- Le cou (torticolis dystonique).
- La face et la mâchoire (dystonie oromandibulaire).

La dystonie est souvent douloureuse et peut être déclenchée ou aggravée par le mouvement (dystonie d’action).

Parkinsonisme

Les symptômes parkinsoniens incluent :

- Une bradykinésie (ralentissement des mouvements).
- Une rigidité musculaire.
- Un tremblement de repos (moins fréquent que dans la maladie de Parkinson idiopathique).
- Des anomalies posturales.

Contrairement à la maladie de Parkinson idiopathique, la dystonie-parkinsonisme liée à **ATP1A3** ne répond pas toujours bien à la lévodopa.

Autres symptômes associés

D'autres manifestations neurologiques et systémiques peuvent être présentes, notamment :

- Des troubles cognitifs.
- Une ataxie cérébelleuse.
- Une spasticité.
- Une dysarthrie (trouble de la parole).
- Des crises épileptiques (chez certains patients).

Diagnostic

Le diagnostic de dystonie-parkinsonisme lié à **ATP1A3** repose sur :

1. **L'examen clinique** : identification des caractéristiques dystoniques et parkinsoniennes.
2. **L'imagerie cérébrale (IRM)** : souvent normale mais pouvant révéler des anomalies des noyaux gris centraux.
3. **L'analyse génétique** : séquençage du gène **ATP1A3** pour confirmer la mutation pathogène.

Un diagnostic différentiel doit être fait avec d’autres dystonies-parkinsonismes génétiques, comme ceux liés aux gènes **PARK2**, **PINK1**, et **GCH1**.

Traitement et prise en charge

Traitements pharmacologiques

- **Anticholinergiques** (trihexyphénidyle) : peuvent être efficaces contre la dystonie.
- **Lévodopa** : réponse variable, certains patients présentent une amélioration transitoire.
- **Benzodiazépines** et **baclofène** : utilisés pour contrôler la spasticité et la dystonie sévère.
- **Toxine botulique** : utile pour traiter la dystonie focale.

Traitements chirurgicaux

- **Stimulation cérébrale profonde (DBS)** : une option thérapeutique pour certains patients réfractaires aux traitements médicamenteux. Elle cible généralement le globus pallidus internus (GPi).

Approches rééducatives

- **Physiothérapie et rééducation motrice** : pour améliorer la mobilité et prévenir les complications musculo-squelettiques.

- **Orthophonie** : en cas de troubles de la parole.

Pronostic

Le pronostic varie selon la sévérité de la mutation et la précocité de l'apparition des symptômes. Les formes précoces peuvent être plus invalidantes, tandis que certaines formes d’apparition tardive évoluent plus lentement. La progression de la maladie est généralement chronique, avec une aggravation progressive des symptômes moteurs.

Conclusion

La dystonie-parkinsonisme liée au gène **ATP1A3** est une maladie neurologique rare et complexe, appartenant au spectre des encéphalopathies **ATP1A3**. Son diagnostic repose sur une évaluation clinique approfondie et une confirmation génétique. Bien que les traitements actuels soient principalement symptomatiques, la recherche sur de nouvelles thérapies ciblées, y compris les modulateurs ioniques et la thérapie génique, offre des perspectives d’amélioration pour les patients à l’avenir.

Maladie de gaucher type 3

La maladie de Gaucher est une pathologie lysosomale autosomique récessive causée par un déficit en **glucocérébrosidase (GBA1)**, une enzyme essentielle à la dégradation des glucocérébrosides. L'accumulation de ces lipides dans les macrophages aboutit à des dysfonctionnements multisystémiques. On distingue trois formes principales de la maladie :

- **Type 1** : Forme non neuronopathique, la plus courante.
- **Type 2** : Forme neuronopathique aiguë, létale dans la petite enfance.
- **Type 3** : Forme neuronopathique subaiguë, intermédiaire entre les types 1 et 2, avec une atteinte neurologique progressive.

Le **type 3** est une forme chronique de la maladie de Gaucher qui affecte principalement le système nerveux central tout en présentant des manifestations viscérales similaires au type 1.

Épidémiologie

La maladie de Gaucher type 3 est rare et présente une prévalence plus élevée dans certaines populations, notamment en Suède et en Égypte. Elle représente environ **5 % des cas de Gaucher**.

Génétique et physiopathologie

La maladie est causée par des mutations du gène **GBA1**, situé sur le chromosome **1q21**. Ce gène code pour l'enzyme lysosomale **bêta-glucocérébrosidase**, dont la déficience entraîne l'accumulation de glucocérébrosides dans les macrophages, formant des **cellules de Gaucher**. Ces cellules infiltrent divers organes, y compris le foie, la rate, la moelle osseuse et le système nerveux central.

Les mutations spécifiques associées au type 3 incluent **L444P**, souvent retrouvée chez les patients présentant une atteinte neuronopathique modérée.

Manifestations cliniques

La maladie de Gaucher type 3 se caractérise par une évolution plus lente que le type 2, avec une atteinte neurologique progressive.

Atteintes systémiques

- **Hépatosplénomégalie** : hypertrophie du foie et de la rate, conduisant à une cytopénie (anémie, thrombopénie, leucopénie).
- **Atteinte osseuse** : ostéopénie, fractures pathologiques, douleurs osseuses.
- **Fatigue chronique**.

Manifestations neurologiques

- **Troubles oculomoteurs** : paralysie supranucléaire du regard vertical.
- **Convulsions** : crises d'épilepsie.
- **Ataxie cérébelleuse** : trouble de la coordination.
- **Démence progressive** et retard cognitif.
- **Spasticité et troubles du tonus musculaire**.
- **Troubles du sommeil**.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

1. **Tests enzymatiques** : mesure de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase dans les leucocytes sanguins.
2. **Analyse génétique** : détection des mutations du gène GBA1.
3. **IRM cérébrale** : visualisation des lésions neurologiques.
4. **Biopsie de moelle osseuse** : mise en évidence des cellules de Gaucher.

Traitement

Traitements spécifiques

- **Thérapie enzymatique substitutive (TES)** : administration de **l'imiglucérase** ou **velaglucérase alfa**, efficace pour les atteintes systémiques mais n'atteignant pas le cerveau en raison de la barrière hémato-encéphalique.
- **Thérapie de réduction du substrat (TRS)** : utilisation de **miglustat** pour réduire l'accumulation des glucocérébrosides.

Approches neurologiques

- **Traitement symptomatique des crises d'épilepsie**.
- **Physiothérapie et orthophonie** pour améliorer la motricité et la communication.
- **Surveillance neurocognitive** pour suivre l'évolution des troubles cognitifs.

Perspectives thérapeutiques

- **Thérapie génique** en cours d'étude.
- **Inhibiteurs de la chaperonne pharmacologique** pour stabiliser l'enzyme GBA1 mutée.
- **Greffe de moelle osseuse** dans certains cas sévères.

Pronostic

Le pronostic varie selon la sévérité des atteintes neurologiques. Certains patients atteignent l'âge adulte avec une qualité de vie acceptable grâce aux traitements actuels.

Conclusion

La maladie de Gaucher type 3 est une pathologie lysosomale rare avec une atteinte neurologique progressive. Une prise en charge multidisciplinaire est essentielle pour ralentir l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients.

Maladie de Fabry (Forme Neurologique Tardive)

La **maladie de Fabry** est une maladie lysosomale héréditaire liée à l’X, causée par un déficit en **α-galactosidase A**. Cette déficience entraîne l’accumulation progressive de globotriaosylcéramide (**Gb3**) dans divers tissus, affectant principalement le cœur, les reins, la peau, et le système nerveux.

La **forme neurologique tardive** de la maladie de Fabry est caractérisée par une atteinte progressive du système nerveux central et périphérique, se manifestant généralement à l’âge adulte. Contrairement aux formes classiques, qui se déclarent dès l’enfance, cette forme tardive est souvent diagnostiquée tardivement en raison de sa présentation atypique.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie de Fabry est estimée entre **1/40 000 et 1/117 000 naissances vivantes**. Les formes tardives, moins bien connues, pourraient être sous-diagnostiquées, en particulier chez les hommes présentant une mutation **résiduelle** du gène **GLA**, responsable de l’enzyme α-galactosidase A.

Génétique et physiopathologie

La maladie de Fabry est causée par des mutations du gène **GLA**, situé sur le chromosome **Xq22.1**. Chez les hommes, une mutation pathogène entraîne une absence ou une réduction marquée de l'activité enzymatique, tandis que chez les femmes, la présentation clinique est variable en raison de l'inactivation aléatoire de l'un des chromosomes X (lyonisation).

L'accumulation de **Gb3** dans les cellules endothéliales, les neurones et les cellules gliales entraîne :

- Une **atteinte vasculaire cérébrale** (petits vaisseaux, infarctus lacunaires).
- Une **neuropathie périphérique douloureuse**.
- Une **atteinte du système nerveux autonome**.

Manifestations cliniques

Atteinte du système nerveux périphérique

- **Douleurs neuropathiques chroniques** (acroparesthésies, sensations de brûlure dans les extrémités).
- **Hypo- ou hyperesthésie**.
- **Diminution de la perception de la chaleur et de la douleur**.

Atteinte du système nerveux central

- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC) précoces** (<50 ans), souvent liés à une atteinte des petits vaisseaux.
- **Encéphalopathie vasculaire** (lésions de la substance blanche visibles en IRM).
- **Atrophie cérébrale progressive**.
- **Troubles cognitifs**, incluant des déficits d'attention et des troubles mnésiques.
- **Céphalées chroniques**, parfois assimilées à des migraines atypiques.

Dysautonomie

- **Hypohidrose** ou **anhidrose** (diminution ou absence de transpiration).
- **Hypotension orthostatique**.
- **Troubles gastro-intestinaux** (constipation, diarrhée fonctionnelle).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

1. **Dosage enzymatique** : Mesure de l'activité de l'**α-galactosidase A** (très réduite chez les hommes, variable chez les femmes).

2. **Analyse génétique** : Identification d'une mutation du gène **GLA**.
3. **IRM cérébrale** : Mise en évidence d'**hyperintensités de la substance blanche**.
4. **Biopsie cutanée ou nerveuse** : Recherche de dépôts de **Gb3** dans les cellules endothéliales.
5. **Ophthalmologie** : Détection de **cornea verticillata** (lésions cornéennes spécifiques).

Traitement

Thérapie enzymatique substitutive (TES)

L'administration d'**agalsidase alfa** ou **agalsidase bêta** permet de réduire l'accumulation de Gb3, ralentissant ainsi la progression des complications neurologiques.

Thérapie de réduction du substrat (TRS)

Le **migalastat**, un chaperon pharmacologique, est utilisé chez certains patients présentant des mutations sensibles, permettant de restaurer l'activité de l'enzyme défectueuse.

Traitement des symptômes neurologiques

- **Antiépileptiques** (gabapentine, prégabaline) pour la douleur neuropathique.

- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)** pour le soulagement des douleurs chroniques.
- **Antiplaquettaires (aspirine, clopidogrel)** pour prévenir les AVC.
- **Rééducation et suivi neuropsychologique** pour les atteintes cognitives.

Pronostic

Sans traitement, l’espérance de vie des patients atteints de la forme neurologique tardive est réduite en raison du risque accru d’AVC et de complications cardiovasculaires. Toutefois, avec une prise en charge précoce, il est possible de ralentir l’évolution de la maladie et d’améliorer la qualité de vie des patients.

Conclusion

La **maladie de Fabry à forme neurologique tardive** est une affection complexe nécessitant une approche multidisciplinaire. Un dépistage précoce et un traitement adapté sont essentiels pour prévenir les complications et améliorer le pronostic des patients.

Leucodystrophies progressives

Les leucodystrophies progressives sont un groupe hétérogène de maladies génétiques rares affectant la substance blanche du système nerveux central (SNC). Elles sont caractérisées par une altération progressive de la myéline, la gaine lipidique entourant les axones neuronaux, essentielle à la conduction nerveuse rapide et efficace. Ces pathologies entraînent des déficits moteurs, cognitifs et sensoriels d’aggravation progressive, conduisant souvent à une perte sévère d'autonomie et, dans certains cas, au décès.

Classification et étiologie

Les leucodystrophies progressives sont causées par des mutations génétiques affectant divers processus cellulaires, incluant la formation, l’entretien et la réparation de la myéline. Parmi les principales leucodystrophies progressives, on distingue :

1. **Leucodystrophie métachromatique (MLD)** : causée par des mutations du gène *ARSA*, entraînant un déficit en arylsulfatase A et l’accumulation de sulfatides toxiques.
2. **Adrénoleucodystrophie liée à l’X (X-ALD)** : causée par des mutations du gène *ABCD1*, perturbant le

métabolisme des acides gras à très longue chaîne (VLCFA).

3. **Leucodystrophie de Krabbe** : due à un déficit en galactocérébrosidase (*GALC*), provoquant l'accumulation de psychosine, toxique pour les oligodendrocytes.
4. **Leucoencéphalopathie avec atteinte des axones sphéroïdes (LBSL)** : causée par des mutations du gène *DARS2*, impliqué dans la synthèse des ARNt mitochondrial.
5. **Maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)** : liée à des mutations du gène *PLP1*, affectant la protéine protéolipide essentielle à la structure de la myéline.
6. **Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC)** : mutation du gène *MLC1*, affectant l'homéostasie hydrique cérébrale.

Physiopathologie

Les leucodystrophies progressives affectent principalement les **oligodendrocytes**, cellules responsables de la production et de l'entretien de la myéline dans le SNC. La démyélinisation progressive entraîne :

- Une **altération de la transmission nerveuse**.
- Une **inflammation chronique** et une **neurodégénérescence**.

- Une **accumulation de métabolites toxiques** dans la substance blanche.

Manifestations cliniques

Les signes et symptômes varient en fonction du type de leucodystrophie, mais incluent généralement :

- **Troubles moteurs** : spasticité, hypotonie, ataxie, dystonie.
- **Déficits cognitifs et régressions** : troubles de l'apprentissage, démence infantile.
- **Troubles visuels et auditifs**.
- **Crises épileptiques**.
- **Atteintes endocriniennes** (notamment dans l'adrénoleucodystrophie).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs approches complémentaires :

1. **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** : permet d'identifier des anomalies spécifiques de la substance blanche.
2. **Analyses biochimiques** : dosage enzymatique pour MLD et Krabbe, dosage des VLCFA pour X-ALD.

3. **Tests génétiques** : confirmation des mutations responsables.
4. **Études électrophysiologiques** : potentiels évoqués visuels et auditifs pour évaluer la conduction nerveuse.

Prise en charge et traitements

Il n’existe actuellement pas de traitement curatif pour la plupart des leucodystrophies progressives, mais certaines approches permettent de ralentir leur progression :

- **Thérapie enzymatique substitutive (MLD, Krabbe)**.
- **Greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques** (MLD, X-ALD).
- **Thérapie génique en développement**.
- **Prise en charge symptomatique** : kinésithérapie, orthophonie, gestion des complications orthopédiques.

Conclusion

Les leucodystrophies progressives sont des pathologies invalidantes nécessitant une prise en charge précoce et multidisciplinaire. Les avancées en thérapie génique offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques qui pourraient améliorer le pronostic des patients à l’avenir.

Maladie de Niemann-Pick type C

La **maladie de Niemann-Pick type C (NPC)** est une maladie lysosomale neurodégénérative rare, caractérisée par une accumulation progressive de lipides (cholestérol et glycosphingolipides) dans divers organes, notamment le foie, la rate et le système nerveux central. Elle est causée par des mutations des gènes **NPC1** ou **NPC2**, responsables du transport intracellulaire du cholestérol. NPC se manifeste par un large spectre de symptômes neurologiques et systémiques, avec une variabilité phénotypique importante.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie est estimée à environ **1 cas pour 100 000 à 150 000 naissances vivantes**. NPC touche les deux sexes de manière égale et peut apparaître à tout âge, de la période néonatale à l’âge adulte.

Génétique et physiopathologie

NPC est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans :

- **NPC1** (responsable d’environ 95 % des cas), qui code pour une protéine membranaire lysosomale impliquée dans le transport du cholestérol.

- **NPC2** (environ 5 % des cas), qui code pour une petite protéine lysosomale soluble facilitant le transfert du cholestérol vers NPC1.

Les mutations dans ces gènes perturbent la régulation du cholestérol dans les lysosomes, entraînant l'accumulation de lipides dans les cellules neuronales, hépatiques et spléniques, conduisant à une dysfonction progressive de ces tissus.

Manifestations cliniques

La présentation clinique de NPC varie en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. On distingue plusieurs formes :

Forme néonatale

- **Hépatosplénomégalie sévère** (augmentation du foie et de la rate).
- **Cholestase néonatale** (jaunisse prolongée).
- **Détresse respiratoire**.
- **Atteinte neurologique précoce**, souvent rapidement fatale.

Forme infantile précoce (1-6 ans)

- **Hypotonie musculaire** et retard moteur.
- **Dystonie** et tremblements.

- **Ataxie cérébelleuse** (troubles de l'équilibre et de la coordination).
- **Difficultés de déglutition**.
- **Détérioration cognitive progressive**.

Forme infantile tardive et juvénile (6-15 ans)

- **Dysarthrie** (trouble de la parole).
- **Paralysie supranucléaire du regard vertical (PSGV)** (incapacité à bouger les yeux de haut en bas).
- **Crises d'épilepsie**.
- **Déclin intellectuel progressif**.
- **Troubles du comportement et psychiatriques**.

Forme adulte (>15 ans)

- **Symptômes psychiatriques précoces** (dépression, psychose, hallucinations).
- **Troubles cognitifs progressifs** (démence).
- **Ataxie et tremblements**.
- **Spasticité et rigidité musculaire**.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs approches complémentaires :

1. **Dosage des oxystérols plasmatiques** : marqueurs sensibles de NPC.
2. **Tests cellulaires (filipin test)** : mise en évidence de l’accumulation de cholestérol dans les fibroblastes.
3. **Analyse génétique** : séquençage des gènes NPC1 et NPC2.
4. **IRM cérébrale** : atrophie cérébelleuse et anomalies de la substance blanche.
5. **Études électrophysiologiques** : potentiels évoqués auditifs et visuels anormaux.

Traitement et prise en charge

Thérapie Spécifique

- **Miglustat** : inhibiteur de la synthèse des glycosphingolipides utilisé pour ralentir la progression neurologique de NPC.

Traitements Symptomatiques

- **Médicaments antiépileptiques** : pour le contrôle des crises.
- **Physiothérapie et rééducation motrice** : pour améliorer la mobilité.
- **Orthophonie** : pour les troubles de la parole et de la déglutition.

- **Soutien neuropsychiatrique** : pour la gestion des symptômes comportementaux et psychiatriques.

Pronostic

Le pronostic dépend de l'âge d'apparition des symptômes. Les formes infantiles ont une évolution rapide et sévère, tandis que les formes juvéniles et adultes évoluent plus lentement. Sans traitement, la maladie conduit généralement à une invalidité sévère et un décès prématuré.

Conclusion

La maladie de Niemann-Pick type C est une pathologie lysosomale complexe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Les avancées thérapeutiques, notamment le miglustat, offrent une lueur d'espoir pour ralentir la progression de la maladie, bien que des traitements curatifs restent à développer.

Maladie de Tay-Sachs

La maladie de Tay-Sachs est une affection neurodégénérative rare et héréditaire qui touche principalement les nourrissons et entraîne une détérioration progressive du système nerveux central. Elle est causée par une mutation génétique qui affecte le métabolisme des lipides dans le cerveau, entraînant des dommages neuronaux irréversibles.

Épidémiologie

Cette maladie est plus fréquente dans certaines populations, notamment chez les Juifs ashkénazes, les Canadiens français du Québec et certaines communautés cajuns en Louisiane. L'incidence de la maladie de Tay-Sachs chez ces populations est d'environ 1 naissance sur 3 600, alors qu’elle est bien plus rare dans la population générale.

Étiologie et physiopathologie

La maladie est causée par des mutations du gène *HEXA*, situé sur le chromosome 15, qui code pour la sous-unité alpha de l’enzyme β-hexosaminidase A. Cette enzyme est essentielle pour la dégradation des gangliosides GM2, des lipides présents dans les neurones. Lorsque l’enzyme est défectueuse ou absente, les gangliosides GM2 s’accumulent dans les lysosomes des cellules nerveuses, entraînant une neurodégénérescence progressive.

Symptomatologie

Les symptômes apparaissent généralement entre 3 et 6 mois après la naissance et s’aggravent rapidement. Les signes cliniques incluent :

- Une régression des acquis moteurs
- Une hypotonie suivie d’une hypertonie
- Une perte de la vision et de l’audition
- Une hyperréactivité au bruit (réflexe de sursaut exagéré)
- Une macrocrânie
- Des convulsions
- La présence d’une tache rouge cerise au niveau de la macula, caractéristique de la maladie

Les enfants atteints décèdent généralement avant l'âge de 4 à 5 ans en raison de complications neurologiques graves.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

- L’examen clinique et ophtalmologique (présence de la tache rouge cerise)
- La mesure de l’activité de l’hexosaminidase A dans les leucocytes ou le sérum

- L’analyse moléculaire pour identifier les mutations du gène *HEXA*

Le dépistage prénatal est possible pour les couples à risque par amniocentèse ou biopsie des villosités choriales.

Prise en charge et traitement

Il n’existe actuellement aucun traitement curatif pour la maladie de Tay-Sachs. La prise en charge est essentiellement palliative et vise à améliorer la qualité de vie du patient :

- Soins de soutien (kinésithérapie, alimentation assistée, gestion des crises convulsives)
- Traitements symptomatiques (médicaments contre les spasmes et la douleur)
- Soutien psychologique pour les familles

Des essais cliniques sont en cours pour explorer des approches thérapeutiques, notamment la thérapie génique et l’utilisation d’enzymes recombinantes.

Prévention et conseil génétique

Le dépistage génétique est fortement recommandé pour les populations à risque. Les tests permettent d’identifier les porteurs sains et de proposer un conseil génétique aux couples qui envisagent d’avoir des enfants.

Maladie de Sandhoff

La maladie de Sandhoff est une maladie lysosomale rare appartenant au groupe des gangliosidoses GM2, caractérisée par l’accumulation toxique de gangliosides dans les neurones. Elle est souvent comparée à la maladie de Tay-Sachs, mais elle se distingue par une atteinte plus sévère et une implication systémique plus large.

Épidémiologie

La maladie de Sandhoff est encore plus rare que la maladie de Tay-Sachs. Elle affecte des populations diverses, sans concentration spécifique comme chez les Juifs ashkénazes pour la maladie de Tay-Sachs. Son incidence est estimée à environ 1 naissance sur 150 000 à 400 000.

Étiologie et physiopathologie

La maladie est causée par des mutations du gène *HEXB*, situé sur le chromosome 5, qui code pour la sous-unité β de l’enzyme β-hexosaminidase A et B. Ces enzymes sont responsables de la dégradation des gangliosides GM2 dans les lysosomes. En l'absence de cette activité enzymatique, les gangliosides s'accumulent dans les cellules nerveuses, entraînant une neurodégénérescence progressive.

Symptomatologie

Les symptômes apparaissent généralement entre 3 et 6 mois après la naissance et incluent :

- Perte progressive des capacités motrices et cognitives
- Hypotonie initiale évoluant vers une hypertonie spastique
- Hyperréactivité au bruit
- Perte de la vision et de l’audition
- Convulsions
- Macrocrânie
- Présence d’une tache rouge cerise sur la rétine
- Atteinte hépatosplénique dans certains cas, contrairement à la maladie de Tay-Sachs

Les formes juvénile et adulte existent, bien que rares, et présentent une progression plus lente avec des troubles moteurs et cognitifs variés.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- L’examen clinique et ophtalmologique (présence de la tache rouge cerise)

- La mesure de l’activité de l’hexosaminidase A et B dans le sérum ou les leucocytes
- L’analyse moléculaire du gène *HEXB*
- Le dépistage prénatal pour les couples à risque

Prise en charge et traitement

Il n’existe pas de traitement curatif. La prise en charge est symptomatique et vise à améliorer la qualité de vie :

- Kinésithérapie pour limiter les complications motrices
- Médicaments pour contrôler les convulsions et la spasticité
- Assistance respiratoire et nutritionnelle
- Accompagnement psychologique pour les familles

Des recherches sont en cours, notamment en thérapie génique et enzymatique.

Prévention et conseil génétique

Le dépistage génétique est recommandé, surtout pour les couples ayant des antécédents familiaux de gangliosidoses GM2.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une encéphalopathie spongiforme transmissible rare et fatale, causée par l'accumulation anormale d'une protéine prion dans le cerveau. Elle entraîne une dégénérescence rapide du système nerveux central et se manifeste sous plusieurs formes : sporadique, génétique et iatrogène.

Épidémiologie

La MCJ est une maladie rare avec une incidence mondiale d'environ 1 à 2 cas par million d'habitants chaque année. La forme sporadique (MCJ-S) représente environ 85 % des cas, tandis que les formes génétique (MCJ-G) et iatrogène (MCJ-I) sont beaucoup plus rares.

Étiologie et physiopathologie

La maladie est causée par l’accumulation de la protéine prion anormale (*PrP^Sc*), qui résiste à la dégradation cellulaire et induit la transformation pathologique des protéines prions normales (*PrP^C*). Cette accumulation provoque la destruction neuronale, la vacuolisation du tissu cérébral et une inflammation limitée.

Formes de la maladie

- **MCJ sporadique (MCJ-S)** : Apparaît sans cause connue, généralement après 60 ans.
- **MCJ génétique (MCJ-G)** : Résulte de mutations du gène *PRNP* (chromosome 20), responsables de formes héréditaires.
- **MCJ iatrogène (MCJ-I)** : Transmise par des procédures médicales, comme l'utilisation d'hormone de croissance contaminée ou des greffes de dure-mère.

Symptomatologie

Les premiers symptômes sont souvent non spécifiques et incluent des troubles cognitifs, des changements de comportement et une ataxie. La maladie évolue rapidement en quelques mois vers :

- Démence rapidement progressive
- Myoclonies
- Troubles de la coordination et de l'équilibre
- Mutisme akinétique en phase terminale

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Électroencéphalogramme (EEG)** : Présence de complexes périodiques triphasiques.
- **IRM cérébrale** : Hypersignaux corticaux et des noyaux gris centraux.
- **Dosage de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien (LCR)**.
- **Analyse génétique en cas de suspicion familiale.**

Prise en charge et traitement

Il n’existe aucun traitement curatif. La prise en charge est symptomatique et vise à améliorer le confort du patient :

- Soins palliatifs
- Médicaments pour gérer la douleur et les symptômes neurologiques
- Soutien psychologique pour les proches

Prévention

Pour la MCJ-I, des mesures de stérilisation stricte du matériel médical et l’interdiction de certains produits biologiques ont réduit les risques.

Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) est une maladie neurodégénérative rare appartenant au groupe des encéphalopathies spongiformes transmissibles. Elle est causée par des mutations du gène *PRNP* codant pour la protéine prion (*PrP^C*). Contrairement à la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), elle présente une évolution plus lente et une forte prédisposition génétique.

Épidémiologie

Le syndrome de GSS est extrêmement rare, avec une incidence estimée à environ 1 à 10 cas par 100 millions d'habitants. Il affecte généralement les individus entre 40 et 60 ans et a une transmission autosomique dominante.

Étiologie et physiopathologie

La maladie est causée par des mutations du gène *PRNP*, principalement les mutations **P102L**, **A117V**, et **F198S**. Ces mutations induisent une conformation anormale de la protéine prion (*PrP^Sc*), qui s’accumule dans le cerveau et entraîne :

- Une dégénérescence progressive des neurones
- Une vacuolisation du tissu cérébral
- Une accumulation d’amas amyloïdes

Symptomatologie

Le tableau clinique évolue lentement sur plusieurs années avec :

- **Ataxie cérébelleuse précoce** (troubles de l'équilibre et de la coordination)
- **Démence progressive**
- **Myoclonies et rigidité musculaire**
- **Troubles du langage et dysarthrie**
- **Signes pyramidaux et extrapyramidaux**

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Antécédents familiaux** (transmission autosomique dominante)
- **IRM cérébrale** : Atrophie cérébelleuse et parfois anomalies des noyaux gris centraux
- **Analyse génétique** pour détecter les mutations de *PRNP*
- **Examen histopathologique post-mortem** : Dépôts amyloïdes et vacuolisation neuronale

Prise en charge et traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge vise à soulager les symptômes :

- Thérapie physique et orthophonie
- Médicaments symptomatiques (antispasmodiques, antidépresseurs)
- Soins de soutien et accompagnement des proches

Prévention et conseil génétique

Un conseil génétique est recommandé pour les familles porteuses d’une mutation du gène *PRNP*. Les tests prédictifs permettent d’identifier les porteurs asymptomatiques.

Insomnie fatale familiale (IFF)

L’insomnie fatale familiale (IFF) est une maladie neurodégénérative rare appartenant au groupe des encéphalopathies spongiformes transmissibles. Elle est causée par une mutation du gène *PRNP* et se caractérise par une insomnie réfractaire progressive menant inévitablement à la mort.

Épidémiologie

L'IFF est extrêmement rare, avec environ 100 familles identifiées dans le monde. Elle suit un mode de transmission autosomique dominant, ce qui signifie qu’un individu porteur d’une mutation pathogène a 50 % de chances de transmettre la maladie à sa descendance.

Étiologie et physiopathologie

L'IFF est causée par une mutation spécifique du gène *PRNP* sur le chromosome 20, principalement la mutation **D178N** associée à un polymorphisme **M129** de la protéine prion (*PrP^Sc*). Cette mutation entraîne une mauvaise reconfiguration de la protéine prion, qui s’accumule et provoque une dégénérescence neuronale, en particulier dans le **thalamus**, une région clé impliquée dans la régulation du sommeil.

Symptomatologie

Les symptômes apparaissent généralement entre 30 et 60 ans et évoluent rapidement sur une période de 6 à 36 mois. Le tableau clinique inclut :

- **Insomnie sévère et réfractaire**
- **Dysautonomie** (tachycardie, hypertension, hyperhidrose, troubles thermorégulateurs)
- **Altérations cognitives et confusion**
- **Ataxie et troubles moteurs**
- **Myoclonies et spasmes musculaires**
- **Perte de poids rapide et dysphagie**
- **Épisodes hallucinatoires et troubles psychiatriques**

L'évolution conduit à un état de démence terminale, puis au coma et au décès.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Antécédents familiaux** compatibles avec une transmission autosomique dominante
- **Polysomnographie** : suppression du sommeil paradoxal et fragmentation du sommeil lent
- **IRM cérébrale** : atrophie thalamique

- **Analyse génétique** : mise en évidence de la mutation *D178N*
- **Electroencéphalogramme (EEG)** : altérations du rythme veille-sommeil
- **Biomarqueurs dans le LCR** (augmentation de la protéine 14-3-3 et des neurofilaments)

Prise en charge et traitement

Il n’existe pas de traitement curatif. La prise en charge est purement symptomatique :

- Hypnotiques et sédatifs inefficaces à long terme
- Soins de soutien et thérapies palliatives
- Accompagnement psychologique des patients et de leur famille

Des essais expérimentaux sur la thérapie génique et l’immunothérapie sont en cours, mais aucun traitement n’a encore prouvé son efficacité.

Prévention et conseil génétique

Un conseil génétique est fortement recommandé pour les personnes issues de familles affectées. Le diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez les sujets à risque, mais il soulève des questions éthiques en raison de l’absence de traitement curatif.

Encéphalopathie spongiforme bovine et transmission humaine

L’encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), communément appelée « maladie de la vache folle », est une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) affectant les bovins. Elle est causée par l’accumulation anormale d’une protéine prion pathogène (*PrP^Sc*), qui entraîne une dégénérescence du système nerveux central. L’ESB est particulièrement préoccupante en raison de sa transmission possible à l’humain sous la forme du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Épidémiologie

L’ESB a été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni en 1986. L’épidémie a atteint son pic dans les années 1990, avec plus de 180 000 cas recensés chez les bovins. Environ 232 cas humains de vMCJ ont été confirmés dans le monde, principalement au Royaume-Uni et en France.

Étiologie et physiopathologie

L’ESB est causée par une forme anormale de la protéine prion (*PrP^Sc*), qui résiste aux enzymes protéolytiques et induit la

transformation des protéines prions normales (*PrP^C*) en formes pathogènes. Cette accumulation entraîne :

- Une vacuolisation des neurones
- Une accumulation de plaques amyloïdes
- Une neurodégénérescence progressive sans réaction inflammatoire

La transmission à l'humain se produit principalement par la consommation de tissus nerveux infectés (moelle épinière, encéphale) provenant de bovins atteints.

Symptomatologie chez l'humain (vMCJ)

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) présente des différences notables avec la forme sporadique :

- **Début précoce** (généralement entre 20 et 40 ans)
- **Symptômes psychiatriques précoces** (anxiété, dépression, hallucinations)
- **Troubles sensoriels** (dysesthésies, douleurs inhabituelles)
- **Démence rapidement progressive**
- **Ataxie et troubles moteurs sévères**
- **Myoclonies et rigidité musculaire**

L’évolution est fatale en 12 à 24 mois.

Diagnostic

Le diagnostic de l’ESB chez les bovins repose sur l’histopathologie cérébrale et la détection des prions par immunohistochimie. Chez l’humain, le diagnostic de la vMCJ repose sur :

- **IRM cérébrale** : hypersignaux dans les noyaux caudés et le pulvinar
- **Dosage de la protéine 14-3-3 dans le LCR**
- **Biopsie des amygdales** (caractéristique de la vMCJ)
- **Electroencéphalogramme (EEG)** : peu spécifique dans cette forme

Mesures de prévention et contrôle

Face à l’épidémie d’ESB, plusieurs mesures ont été mises en place :

- **Interdiction des farines animales** pour l’alimentation des bovins
- **Abattage systématique des troupeaux infectés**
- **Surveillance épidémiologique stricte**
- **Restrictions sur les dons de sang et de tissus humains** pour limiter la transmission secondaire

Traitement et prise en charge

Aucun traitement curatif n’existe pour la vMCJ. La prise en charge est palliative et vise à soulager les symptômes :

- Sédatifs et antipsychotiques pour les troubles psychiatriques
- Soins de soutien (alimentation assistée, kinésithérapie)
- Accompagnement psychologique des proches

Neuropathies amyloïdes héréditaires

Les neuropathies amyloïdes héréditaires (NAH) sont un groupe de maladies neurodégénératives rares causées par des dépôts extracellulaires anormaux de protéines amyloïdes dans le système nerveux périphérique et d'autres organes. Elles sont principalement liées à des mutations du gène *TTR* (transthyrétine), bien que d'autres protéines puissent être impliquées.

Épidémiologie

Les NAH sont rares, mais elles présentent une distribution géographique spécifique. Les régions les plus touchées sont le Portugal, la Suède, le Japon et certaines populations afro-américaines. L'âge d'apparition varie généralement entre 20 et 60 ans.

Étiologie et physiopathologie

Les NAH sont causées par des mutations de gènes codant des protéines susceptibles de former des dépôts amyloïdes. La principale protéine impliquée est la **transthyrétine (TTR)**, qui devient instable et s'agrège sous forme de fibrilles amyloïdes.

Formes principales

1. **Amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR)** :

    - La forme la plus fréquente, due aux mutations du gène *TTR*.
    - Transmission autosomique dominante.
    - Se manifeste par une neuropathie sensorimotrice progressive et une atteinte multi-organique (cardiopathie, atteinte digestive, dysautonomie).
2. **Amylose liée à l'apolipoprotéine A1** :
    - Plus rare, associée à des dépôts amyloïdes affectant les nerfs périphériques et les reins.
3. **Autres formes rares** :
    - Mutations affectant la gélosine (*AGel*), la fibrinogène (*FGA*) ou la lysozyme (*LYZ*).

Symptomatologie

Les manifestations varient en fonction du type de mutation et du site de dépôt amyloïde :

- **Neuropathie périphérique** :
    - Engourdissements, douleurs neuropathiques, paresthésies
    - Faiblesse musculaire progressive
- **Atteinte autonome** :
    - Hypotension orthostatique

    - Troubles digestifs (diarrhée, constipation)
    - Dysfonction érectile
- **Atteinte cardiaque** :
    - Cardiomyopathie restrictive
    - Arythmies
- **Atteinte rénale et oculaire** :
    - Insuffisance rénale progressive
    - Dépôts amyloïdes dans la cornée

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Examen clinique et antécédents familiaux**
- **Electroneuromyogramme (ENMG)** : signes de neuropathie axonale
- **Biopsie nerveuse ou tissulaire** : mise en évidence des dépôts amyloïdes
- **Analyse génétique** : identification des mutations pathogènes (*TTR*, *AGel*, *FGA*, etc.)
- **Scintigraphie cardiaque au PYP** pour l'amylose cardiaque

Traitement et prise en charge

Le traitement dépend du type de mutation et de la sévérité de la maladie :

1. **Stabilisation de la TTR** :
    - Tafamidis : inhibe la dissociation de la transthyrétine
    - Diflunisal : anti-inflammatoire retardant la progression
2. **Dégradation des dépôts amyloïdes** :
    - Patisiran et inotersen (ARN interférents) : réduisent la production de TTR mutée
3. **Transplantation hépatique** :
    - Option pour les formes sévères de hATTR
4. **Traitements symptomatiques** :
    - Contrôle de la douleur neuropathique (gabapentine, prégabaline)
    - Gestion de la dysautonomie et des complications cardiaques

Pronostic et suivi

Le pronostic dépend du stade de la maladie et de la prise en charge précoce. Les nouvelles thérapies ont amélioré la survie et la qualité de vie des patients.

Syndrome de Sjögren avec atteinte neurodégénérative

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune chronique qui affecte principalement les glandes exocrines, entraînant une sécheresse oculaire et buccale. Cependant, dans certains cas, il peut être associé à des complications neurodégénératives affectant le système nerveux central (SNC) et périphérique. L'atteinte neurologique dans le syndrome de Sjögren est complexe et peut imiter d'autres troubles neurodégénératifs.

Épidémiologie

Le syndrome de Sjögren touche principalement les femmes (90 % des cas) et apparaît généralement entre 40 et 60 ans. L'atteinte neurologique est présente chez environ 20 à 30 % des patients et peut précéder les symptômes classiques du syndrome.

Étiologie et physiopathologie

L'atteinte neurologique du syndrome de Sjögren est due à une inflammation auto-immune dirigée contre le système nerveux. Plusieurs mécanismes sont impliqués :

- **Vascularite des petits vaisseaux** entraînant une ischémie neuronale.

- **Autoanticorps dirigés contre les neurones** et la myéline, comme les anti-SSA/Ro et anti-SSB/La.
- **Dépôt de complexes immuns** provoquant une inflammation chronique et une neurodégénérescence.

Manifestations neurologiques

Atteinte du système nerveux périphérique

- **Neuropathie sensorielle** : atteinte des petites fibres, entraînant des douleurs neuropathiques et une hypoesthésie.
- **Neuropathie axonale sensitivomotrice** : faiblesse musculaire et troubles sensoriels progressifs.
- **Polyradiculonévrite chronique** : mimant un syndrome de Guillain-Barré.

Atteinte du système nerveux central

- **Encéphalopathie auto-immune** : troubles cognitifs progressifs, confusion, crises d’épilepsie.
- **Myélite transverse** : faiblesse des membres, troubles sphinctériens.
- **Atteinte cérébelleuse** : ataxie, troubles de la coordination.
- **Tableau pseudo-sclérose en plaques** : lésions démyélinisantes à l’IRM.

Manifestations psychiatriques et cognitives

- Troubles mnésiques et attentionnels.
- Dépression et anxiété.
- Syndrome confusionnel aigu.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Critères cliniques** : sécheresse oculaire et buccale, douleurs neuropathiques.
- **Tests biologiques** : anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La, hypergammaglobulinémie.
- **IRM cérébrale et médullaire** : lésions inflammatoires et démyélinisation.
- **Ponction lombaire** : augmentation des protéines, bande oligoclonale.
- **Électroneuromyogramme (ENMG)** : neuropathie axonale ou démyélinisante.

Traitement et prise en charge

Le traitement vise à réduire l'inflammation et à ralentir la progression des atteintes neurologiques :

- **Corticostéroïdes** (prednisone) pour les formes sévères.

- **Immunosuppresseurs** : azathioprine, mycophénolate mofétil.
- **Biothérapies** : rituximab (anti-CD20), utilisé dans les formes réfractaires.
- **Traitement symptomatique** :
    - Antalgiques et antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques.
    - Rééducation fonctionnelle pour améliorer la motricité.
    - Traitement des troubles cognitifs et psychiatriques.

Pronostic et évolution

Le pronostic varie en fonction de l’atteinte neurologique. Les formes périphériques ont une évolution plus lente, tandis que les atteintes du SNC peuvent entraîner une invalidité progressive.

Neuropathie périphérique progressive dans la sclérose en plaques avancée

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central (SNC) caractérisée par une démyélinisation et une neurodégénérescence progressive. Bien que la SEP soit principalement une maladie du SNC, certaines études suggèrent que des atteintes du système nerveux périphérique (SNP) peuvent survenir, en particulier dans les formes avancées de la maladie.

Épidémiologie

La sclérose en plaques affecte environ 2,8 millions de personnes dans le monde. La neuropathie périphérique est plus fréquente chez les patients atteints de SEP progressive, bien qu'elle ne soit pas considérée comme une manifestation primaire de la maladie.

Étiologie et physiopathologie

L'atteinte du système nerveux périphérique dans la SEP est controversée. Plusieurs mécanismes ont été proposés :

- **Neurodégénérescence axonale secondaire** due à l'inflammation chronique du SNC.

- **Dysfonction immunitaire associée à la SEP**, favorisant le développement de neuropathies inflammatoires périphériques.
- **Effets secondaires des traitements immunomodulateurs**, notamment des anticorps monoclonaux ou des interférons.
- **Carences nutritionnelles (vitamine B12, folates) et complications métaboliques** pouvant contribuer à une atteinte nerveuse périphérique.

Manifestations cliniques

Les symptômes de la neuropathie périphérique dans la SEP avancée incluent :

- **Neuropathie sensitive** :
    - Paresthésies et engourdissements persistants.
    - Sensation de brûlure ou d'électrocution dans les membres.
    - Perte de proprioception, augmentant le risque de chutes.
- **Neuropathie motrice** :
    - Faiblesse musculaire progressive.
    - Atrophie musculaire dans les stades avancés.
    - Réflexes tendineux diminués dans certains cas.

- **Atteinte autonome** :
    - Dysfonction vésicale et intestinale.
    - Hypotension orthostatique.
    - Troubles de la sudation.

Diagnostic

Le diagnostic de neuropathie périphérique dans la SEP repose sur :

- **Examen clinique détaillé** : Évaluation des réflexes, du tonus musculaire et des troubles sensitifs.
- **Électroneuromyogramme (ENMG)** : Détection d'une atteinte axonale ou démyélinisante.
- **IRM médullaire et cérébrale** : Recherche de lésions inflammatoires du SNC.
- **Dosage des vitamines et bilan métabolique** : Exclusion d'autres causes de neuropathie.
- **Biopsie nerveuse (dans les cas atypiques)** : Mise en évidence d'une inflammation périphérique.

Prise en charge et traitement

La prise en charge est symptomatique et repose sur plusieurs approches :

- **Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs** :
    - Ocrelizumab, rituximab pour limiter la progression de la SEP.
    - Corticostéroïdes en cas de poussée inflammatoire sévère.
- **Médicaments contre la douleur neuropathique** :
    - Gabapentine, prégabaline, duloxétine.
    - Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) dans certains cas.
- **Rééducation et physiothérapie** :
    - Exercices de renforcement musculaire pour prévenir l'atrophie.
    - Techniques de réadaptation pour améliorer la mobilité.
- **Prise en charge des troubles autonomes** :
    - Adaptation des traitements urologiques et gastro-intestinaux.
    - Port de bas de contention pour prévenir l'hypotension orthostatique.

Pronostic et évolution

L’évolution de la neuropathie périphérique dans la SEP avancée dépend de plusieurs facteurs, notamment de la sévérité de l’atteinte centrale et périphérique. Une prise en charge précoce permet d’améliorer la qualité de vie des patients.

Maladie de Wilson avec atteinte neurodégénérative avancée

La maladie de Wilson est un trouble autosomique récessif du métabolisme du cuivre causé par des mutations du gène **ATP7B**, situé sur le chromosome 13. Cette maladie hépatolenticulaire se manifeste principalement par des atteintes hépatiques et neurologiques dues à l'accumulation toxique de cuivre dans divers organes, en particulier le foie et le cerveau.

Lorsque la pathologie évolue vers une atteinte neurodégénérative avancée, les symptômes deviennent invalidants, compromettant la qualité de vie du patient et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Physiopathologie

L'absence ou le dysfonctionnement de la **cuivre-ATPase ATP7B** résulte en une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre et une incorporation défectueuse du cuivre dans la céruloplasmine. Cela entraîne une accumulation progressive du cuivre dans le foie, puis une libération excessive de cuivre non lié dans le sang, qui se dépose secondairement dans le système nerveux central, en particulier dans les noyaux gris centraux.

Le stress oxydatif induit par le cuivre favorise la dégénérescence neuronale et la neuroinflammation, contribuant à l'apparition des signes cliniques.

Manifestations neurologiques avancées

Dans les formes neurodégénératives avancées, les patients présentent des symptômes variés touchant la motricité, la cognition et le comportement :

- **Troubles moteurs** : akinésie, rigidité extrapyramidale, dystonie, tremblements proximaux, akinésie avec freezing (blocage des mouvements).
- **Dysarthrie et dysphagie** : Difficulté à parler et à déglutir, augmentant le risque d'aspiration.
- **Troubles cognitifs** : Altération des fonctions exécutives, ralentissement psychomoteur et troubles mnésiques.
- **Atteinte psychiatrique** : Symptômes comportementaux tels que l'apathie, l'irritabilité, la dépression et, dans certains cas, des épisodes psychotiques.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments :

- Dosage de la céruloplasmine sérique (souvent effondrée < 0,2 g/L).

- Cuivre urinaire des 24 heures (élevé, souvent > 100 µg/j).
- Anneau de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmologique (présent dans 90 % des formes neurologiques).
- IRM cérébrale montrant une atteinte des noyaux gris, notamment le **pallidum**, le **putamen** et le **thalamus**.
- Test génétique confirmant les mutations du gène **ATP7B**.

Traitement

L'objectif principal du traitement est de réduire la charge en cuivre. Les stratégies incluent :

- **Chélateurs du cuivre** : D-pénicillamine ou trientine.
- **Zinc** : Bloque l'absorption intestinale du cuivre.
- **Transplantation hépatique** : Indiquée dans les cas d'insuffisance hépatique fulminante ou de formes neurologiques réfractaires.

Pronostic

Dans les formes avancées, les dégénn\u00erescences neuronales peuvent être partiellement réversibles avec un traitement précoce, mais les atteintes sévères peuvent laisser

des séquelles permanentes. L'adhérence au traitement est essentielle pour éviter une progression fatale.

Conclusion

La maladie de Wilson avec atteinte neurodégénérative avancée constitue une urgence neurologique et médicale. Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée permettent d'améliorer le pronostic. La recherche de nouvelles approches thérapeutiques, comme la thérapie génique, offre un espoir pour ces patients.

Maladie de Lafora (épilepsie myoclonique progressive)

La maladie de Lafora est une forme rare et grave d'épilepsie myoclonique progressive (ÉMP), caractérisée par l'accumulation de corps de Lafora, des inclusions intracellulaires composées de polyglucosanes, principalement dans le système nerveux central. Elle est causée par des mutations des gènes **EPM2A** et **EPM2B (NHLRC1)**, qui codent respectivement pour la laforine (une phosphatase) et la maline (une ubiquitine ligase). Cette pathologie conduit à une neurodégénérescence progressive et à une issue fatale en l'espace d'une décennie après l'apparition des symptômes.

Physiopathologie

L'accumulation anormale de glycogène dans les neurones et d'autres cellules résulte d'un défaut dans le métabolisme des polyglucosanes. Ce processus toxique entraîne :

- Un stress oxydatif et des dommages neuronaux.
- Une altération des mécanismes d'autophagie.
- Une dysrégulation de la signalisation intracellulaire.

Les corps de Lafora sont principalement retrouvés dans le cortex cérébral, le cervelet et d'autres organes comme le foie et le muscle cardiaque.

Manifestations cliniques

La maladie de Lafora se manifeste typiquement chez les adolescents (10-18 ans) par :

- **Crises myocloniques** : secousses musculaires brusques et involontaires.
- **Crises épileptiques généralisées** : crises tonicocloniques et absences.
- **Détérioration cognitive** : trouble progressif de la mémoire, du raisonnement et du langage.
- **Altérations neuropsychiatriques** : hallucinations visuelles, psychose et troubles du comportement.
- **Ataxie et troubles du mouvement** : Difficultés à coordonner les mouvements.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Clinique et EEG** : présence de pointes-ondes généralisées et d'activités paroxystiques.
- **Biopsie cutanée** : mise en évidence des corps de Lafora dans les glandes sudoripares.
- **Génétique** : recherche des mutations dans **EPM2A** et **EPM2B**.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge inclut :

- **Antiépileptiques** : valproate, clonazépam, levetiracétam.
- **Gestion des troubles cognitifs et psychiatriques**.
- **Soins palliatifs** en phase terminale.

Pronostic

La maladie évolue rapidement vers une perte fonctionnelle majeure et un décès précoce (25-30 ans). Les recherches actuelles explorent des approches comme la thérapie génique.

Neuroacanthocytose

La neuroacanthocytose (NA) regroupe un ensemble de maladies neurodégénératives rares caractérisées par la présence d'acanthocytes (globules rouges déformés) dans le sang périphérique et des troubles neurologiques progressifs. Les principales formes incluent la chorée-acanthocytose (ChAc), le syndrome de McLeod, et d'autres syndromes associés à l'acanthocytose. Ces pathologies sont souvent héréditaires et entraînent une atteinte motrice, cognitive et psychiatrique sévère.

Physiopathologie et génétique

Les formes les plus courantes de la neuroacanthocytose sont causées par des mutations spécifiques :

- **Chorée-acanthocytose (ChAc)** : mutation du gène **VPS13A**, codant pour la choreïne, une protéine impliquée dans le transport intracellulaire et l'autophagie.
- **Syndrome de McLeod** : mutation du gène **XK**, situé sur le chromosome X, entraînant un déficit en antigènes du groupe sanguin Kell et une dysfonction membranaire des érythrocytes.
- **Autres syndromes associés** : déficit en protéines impliquées dans la stabilité membranaire des globules rouges et la régulation neuronale.

La physiopathologie repose sur une neurodégénérescence progressive des noyaux gris centraux (striatum, thalamus) et du cortex moteur, associée à des anomalies de la membrane érythrocytaire.

Manifestations cliniques

Les symptômes varient selon la forme de la maladie, mais incluent généralement :

- **Troubles du mouvement** : chorée, dystonie, parkinsonisme, tics.
- **Atteinte neuromusculaire** : faiblesse musculaire, hypotonie.
- **Troubles psychiatriques** : comportements obsessionnels, agressivité, troubles psychotiques.
- **Déclin cognitif** : troubles de la mémoire et de l'attention.
- **Acanthocytose sanguine** : visible à l'examen microscopique du frottis sanguin.
- **Autres manifestations** : neuropathie périphérique, dysphagie, crises épileptiques.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Examens sanguins** : mise en évidence des acanthocytes.
- **IRM cérébrale** : atrophie des noyaux gris centraux.
- **Tests génétiques** : identification des mutations causales.
- **Analyses électrophysiologiques** : évaluation des troubles du mouvement.

Traitement et prise en charge

Il n'existe pas de traitement curatif, mais une prise en charge symptomatique est essentielle :

- **Médicaments** :
  - Agents anti-dystoniques (benzodiazépines, toxine botulique).
  - Neuroleptiques atypiques pour les troubles psychiatriques.
  - Anticonvulsivants en cas d’épilepsie.
- **Physiothérapie et ergothérapie** : amélioration de la mobilité et de l'autonomie.
- **Soutien psychologique** : accompagnement des troubles psychiatriques.

Pronostic et recherche

La neuroacanthocytose est une maladie progressive menant à une invalidité sévère. La recherche se concentre sur des approches thérapeutiques innovantes, notamment la thérapie génique et les inhibiteurs des voies pathologiques impliquées.

Syndrome de Fahr (Calcifications cérébrales primaires familiales)

Le syndrome de Fahr, ou calcifications cérébrales primaires familiales, est une maladie neurodégénérative rare caractérisée par des dépôts anormaux de calcium dans les noyaux gris centraux, le thalamus et d'autres structures cérébrales profondes. Cette pathologie peut être sporadique ou héréditaire, avec une transmission autosomique dominante dans la majorité des cas. Les mutations impliquées incluent celles des gènes **SLC20A2, PDGFB, PDGFRB, XPR1 et MYORG**, qui jouent un rôle dans l'homéostasie du phosphate et le métabolisme cérébral.

Physiopathologie

Les dépôts calciques anormaux dans le cerveau sont le résultat d'un dysfonctionnement du transport du phosphate et d'un processus de neurodégénérescence. Ces calcifications perturbent les circuits neuronaux et peuvent entraîner :

- Une dysfonction des noyaux gris centraux, impliqués dans la motricité et le contrôle des mouvements.
- Une atteinte cognitive progressive.
- Une perturbation des fonctions neuropsychiatriques.

Manifestations cliniques

Les symptômes du syndrome de Fahr varient selon la localisation et l'étendue des calcifications. Les principales manifestations incluent :

- **Troubles moteurs** : rigidité, dystonie, parkinsonisme, chorée.
- **Déclin cognitif** : troubles mnésiques, démence progressive.
- **Troubles psychiatriques** : dépression, psychose, hallucinations.
- **Crises épileptiques** : observées dans certains cas.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Imagerie cérébrale (CT scan, IRM)** : mise en évidence des calcifications.
- **Tests génétiques** : identification des mutations associées.
- **Exclusion d'autres causes** : hypoparathyroïdie, intoxication au plomb.

Prise en charge et traitement

Il n'existe pas de traitement curatif, mais la gestion est symptomatique :

- **Médicaments antiparkinsoniens** pour les troubles moteurs.
- **Antidépresseurs et antipsychotiques** pour les troubles psychiatriques.
- **Traitement antiépileptique** en cas de crises.
- **Rééducation fonctionnelle** pour préserver l'autonomie.

Pronostic

Le syndrome de Fahr est une maladie chronique et progressive. Son évolution est variable, certains patients restant asymptomatiques longtemps tandis que d'autres développent une démence ou un handicap moteur sévère.

Encéphalopathie mitochondriale

Les encéphalopathies mitochondriales regroupent un ensemble de maladies rares d'origine génétique affectant le fonctionnement des mitochondries, organites essentiels à la production d'énergie cellulaire. Ces pathologies résultent de mutations dans l'ADN mitochondrial (ADNmt) ou l'ADN nucléaire codant pour des protéines mitochondriales. Elles se manifestent principalement par des troubles neurologiques progressifs, associés à des atteintes multisystémiques.

Physiopathologie

Les mitochondries jouent un rôle central dans la production d'ATP via la chaîne respiratoire. Une défaillance de cette chaîne entraîne une production d'énergie insuffisante, un stress oxydatif accru et une accumulation de sous-produits toxiques, conduisant à la dégénérescence neuronale.

Les mutations les plus fréquentes impliquent :

- **MT-ND1, MT-ND4, MT-ND6** (complexe I de la chaîne respiratoire)
- **POLG** (ADN polymérase gamma, responsable de la réplication de l'ADNmt)
- **TK2, RRM2B** (génes impliqués dans le maintien de l'ADNmt)

Manifestations cliniques

Les encéphalopathies mitochondriales présentent une grande variabilité clinique selon les mutations et l'organe atteint. Parmi les syndromes les plus connus :

- **MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes)** : épisodes pseudo-ischémiques, troubles cognitifs, myopathie.
- **Leigh Syndrome** : dégénérescence des noyaux gris centraux, délai de développement, troubles respiratoires.
- **MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers)** : épilepsie myoclonique, ataxie, démyélinisation.
- **Kearns-Sayre Syndrome** : ptosis, ophtalmoplégie, cardiomyopathie.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Biologie** : lactatémie augmentée, analyse du métabolisme énergétique.
- **IRM cérébrale** : atteintes des noyaux gris, infarctus non vasculaires.
- **Biopsie musculaire** : fibres rouges déchiquetées (« ragged-red fibers »).

- **Analyse génétique** : recherche de mutations mitochondriales ou nucléaires.

Prise en charge et traitements

Il n'existe pas de traitement curatif, mais plusieurs approches visent à ralentir la progression et à soulager les symptômes :

- **Coenzymes et suppléments** : Coenzyme Q10, riboflavine, L-carnitine.
- **Traitement symptomatique** : anticonvulsivants, physiothérapie.
- **Thérapie génique et enzymatique** : en cours d'étude.

Pronostic

Le pronostic varie selon la mutation et l'atteinte neurologique. Certaines formes sont rapidement progressives, tandis que d'autres permettent une survie prolongée avec un handicap moteur et cognitif.

Syndrome de Rett et formes apparentées

Le syndrome de Rett est une maladie neurologique d'origine génétique qui affecte principalement les filles. Il est causé par des mutations du gène **MECP2** (Methyl-CpG-binding protein 2) situé sur le chromosome X. Cette pathologie entraîne une régression du développement neurologique après une période initiale de développement normal. Il existe plusieurs formes apparentées, dont le syndrome de Rett atypique, le syndrome de FOXG1 et le syndrome de CDKL5.

Physiopathologie

Le gène **MECP2** code pour une protéine essentielle à la régulation de l'expression génique et au maintien de la fonction neuronale. Sa mutation provoque une altération de la méthylation de l'ADN, impactant ainsi le développement neuronal, la plasticité synaptique et la transmission des signaux nerveux.

Les formes apparentées impliquent d'autres gènes importants :

- **CDKL5** (Cyclin-dependent kinase-like 5) : associé à un trouble neurodéveloppemental grave avec crises épileptiques précoces.
- **FOXG1** (Forkhead Box G1) : lié à une encéphalopathie congénitale sévère.

Manifestations cliniques

Les symptômes du syndrome de Rett suivent une évolution en quatre phases :

1. **Phase de stagnation** (6-18 mois) : arrêt du développement psychomoteur.
2. **Phase de régression rapide** (1-4 ans) : perte de l'usage des mains, troubles de la communication, mouvements stéréotypés (mains qui se frottent).
3. **Phase de stabilisation** (3-10 ans) : stabilisation des symptômes, apparition de troubles moteurs.
4. **Phase tardive** (à partir de 10 ans) : détérioration motrice progressive, scoliose, rigidité musculaire.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **Critères cliniques** : retard de développement, perte de motricité fine, mouvements stéréotypés.
- **Tests génétiques** : mutation de **MECP2** ou d'autres gènes apparentés (CDKL5, FOXG1).
- **Examens complémentaires** : EEG (troubles épileptiques), IRM cérébrale (atrophie corticale).

Prise en charge et traitement

Il n'existe pas de traitement curatif, mais des interventions multidisciplinaires permettent d'améliorer la qualité de vie :

- **Thérapies de rééducation** : physiothérapie, orthophonie, ergothérapie.
- **Traitements symptomatiques** : anticonvulsivants, médicaments pour la spasticité.
- **Interventions orthopédiques** : prise en charge de la scoliose.
- **Recherches en cours** : thérapie génique, modulation de MECP2.

Pronostic

Le syndrome de Rett est une maladie chronique, mais l'espérance de vie peut atteindre l'âge adulte avec des soins appropriés. Les formes liées à **CDKL5** et **FOXG1** sont souvent plus sévères et présentent une atteinte cognitive et motrice plus marquée.

Sclérose en plaques progressive : Formes primaires et secondaires

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative auto-immune affectant le système nerveux central. Elle se manifeste par des troubles moteurs, sensitifs et cognitifs. Parmi ses formes, la sclérose en plaques progressive inclut la forme primaire progressive (SEP-PP) et la forme secondaire progressive (SEP-SP), qui diffèrent par leur mode d'apparition et d'évolution.

Physiopathologie

La SEP résulte d'une attaque immunitaire dirigée contre la myéline des neurones, entraînant une inflammation, une démyélinisation et une neurodégénérescence. Dans les formes progressives, la destruction axonale est plus prédominante que les poussées inflammatoires.

- **SEP-PP** : absence de poussées initiales, progression continue des symptômes dès le début.
- **SEP-SP** : survient après une phase rémittente-récurrente, avec un déclin neurologique progressif.

Manifestations cliniques

- Troubles moteurs : faiblesse musculaire, spasticité, troubles de la marche.
- Troubles sensitifs : douleurs neuropathiques, engourdissements.
- Atteinte cognitive : troubles de la mémoire, ralentissement du traitement de l'information.
- Dysautonomie : troubles urinaires et intestinaux, hypotension orthostatique.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- **IRM cérébrale et médullaire** : mise en évidence de plaques de démyélinisation.
- **Ponction lombaire** : présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien.
- **Potentiels évoqués** : étude de la conduction nerveuse.

Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif, mais des approches thérapeutiques permettent de ralentir l'évolution :

- **Traitements de fond** : ocrelizumab pour la SEP-PP, siponimod pour la SEP-SP.

- **Thérapies symptomatiques** : physiothérapie, rééducation cognitive.
- **Gestion des complications** : médicaments contre la spasticité (baclofène), traitements antidouleurs.

Pronostic

La progression de la maladie varie selon les patients, mais les formes progressives entraînent généralement une perte d'autonomie importante à long terme.

Encéphalite auto-immune anti-récepteur NMDA avec évolution neurodégénérative

L'encéphalite auto-immune anti-récepteur NMDA est une maladie inflammatoire rare du système nerveux central, caractérisée par une réaction immunitaire dirigée contre les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), essentiels à la neurotransmission glutamatergique. Cette pathologie peut présenter une évolution neurodégénérative, conduisant à des déficits neurologiques persistants.

Physiopathologie

L'attaque auto-immune résulte de la production d'anticorps ciblant les récepteurs NMDA, entraînant une dysfonction synaptique et une neuro-inflammation. L'origine de cette maladie est souvent associée à des tumeurs, notamment des tératomes ovariens, ou à des infections virales antérieures.

Manifestations cliniques

- **Phase prodromique** : syndromes pseudo-grippaux, fièvre, fatigue.
- **Phase aiguë** : troubles psychiatriques (hallucinations, agitation, psychose), crises épileptiques, dystonies.

- **Phase avancée** : troubles moteurs, dysautonomie (tachycardie, instabilité tensionnelle), atteinte cognitive sévère.
- **Phase neurodégénérative** : déclin progressif, troubles mnésiques, atrophie cérébrale à l'IRM.

Diagnostic

- **IRM cérébrale** : anomalies non spécifiques, atrophie progressive dans les formes chroniques.
- **Ponction lombaire** : présence de bandes oligoclonales, lymphocytose modérée.
- **Recherche des anticorps anti-NMDA** dans le liquide céphalorachidien et le sérum.
- **EEG** : activité delta extrêmement ralentie, paroxysmes épileptiques.

Traitement

- **Traitement immunomodulateur** : corticostéroïdes, immunoglobulines IV, plasmaphérèse.
- **Traitement de fond** : rituximab ou cyclophosphamide dans les formes réfractaires.
- **Prise en charge des symptômes** : anti-épileptiques, rééducation neurologique.

- **Traitement des causes sous-jacentes** : résection tumorale si présence d'un tératome.

Pronostic

Le pronostic varie selon la réponse aux traitements et la précocité de la prise en charge. Dans les formes évolutives, la neurodégénérescence peut conduire à des séquelles permanentes ou à un handicap sévère.

Leucoencéphalopathie inflammatoire chronique

La leucoencéphalopathie inflammatoire chronique est une pathologie rare du système nerveux central (SNC) caractérisée par une inflammation persistante de la substance blanche. Elle peut résulter d'un processus auto-immun, infectieux ou paraneoplasique, entraînant une destruction progressive de la myéline et des troubles neurologiques variés.

Physiopathologie

Cette affection se distingue par une infiltration inflammatoire chronique affectant la myéline, les astrocytes et les oligodendrocytes. Différents mécanismes sous-jacents ont été suggérés :

- **Mécanisme auto-immun** : activation anormale du système immunitaire contre la myéline.
- **Facteurs infectieux** : implication de virus neurotropes comme le JC virus.
- **Dysfonction microgliale** : réponse neuroinflammatoire excessive menant à une dégénérescence neuronale progressive.

Manifestations cliniques

- Troubles moteurs : faiblesse musculaire, spasticité.

- Troubles sensitifs : paresthésies, douleurs neuropathiques.
- Atteinte cognitive : ralentissement idéatoire, troubles mnésiques.
- Symptômes psychiatriques : dépression, anxiété.
- Crises épileptiques et troubles de la conscience dans les formes sévères.

Diagnostic

- **IRM cérébrale** : démyeélinisation extensive de la substance blanche, parfois associée à un rehaussement inflammatoire.
- **Ponction lombaire** : augmentation des protéines, présence de bandes oligoclonales.
- **Analyse sérologique et recherche d'infections** : élimination des causes virales comme le virus JC ou le VIH.
- **Biopsie cérébrale** dans les cas complexes pour confirmer le diagnostic.

Traitement

- **Corticothérapie** : prednisone à forte dose pour contrôler l'inflammation.

- **Immunosuppresseurs** : azathioprine, cyclophosphamide ou rituximab.
- **Plasmaphérèse et immunoglobulines IV** : utilisées dans les formes réfractaires.
- **Rééducation neurologique** : kinésithérapie et orthophonie pour atténuer les déficits moteurs et cognitifs.

Pronostic

L'évolution de la maladie est variable. Certaines formes peuvent répondre favorablement aux traitements immunosuppresseurs, tandis que d'autres évoluent vers un déficit neurologique sévère et une dépendance progressive.

Biographie de l’auteur



Michaël Bégin est un auteur prolifique, passionné par la médecine, les sciences biologiques et les enjeux environnementaux. Il est l'auteur de 26 livres couvrant un large éventail de sujets, allant des maladies humaines aux troubles neurologiques, en passant par les impacts du changement

climatique et les traitements médicaux innovants. Ses œuvres les plus célèbres incluent La bible médicale, Le combat contre le cancer, Le pouvoir des plantes, Les bouleversements du climat et de la nature et Les dérèglements irréversibles du climat et de la nature, ainsi que des ouvrages sur des thèmes plus spécifiques, tels que les maladies du pied, des mains et des yeux.

"**Bégine**" ou "**Big**" a également écrit sur des sujets comme les troubles hormonaux, les maladies neurodégénératives, les maladies rares, ainsi que les pathologies liées à la coagulation et aux thromboses. Sa bibliothèque de 26 livres est un témoignage de son engagement à partager des connaissances essentielles sur la santé, la médecine et l'environnement. Son ouvrage Vie artificielle aborde les défis et les promesses des technologies en santé, illustrant sa vision d’un avenir où l'innovation pourrait offrir de nouvelles solutions aux problèmes mondiaux.

En dehors de sa carrière d'écrivain, **Michaël Bégin** est un passionné de littérature et d'apprentissage des langues, cherchant toujours à enrichir son savoir et sa compréhension du monde. Il est également un grand amateur de nature, appréciant les longues marches en forêt, l'escalade de montagnes et les moments passés autour d'un feu lors de ses aventures en camping. Actif et dynamique, il aime pratiquer des sports tels

que le soccer, le tennis, la trotinette, et a remporté 17 médailles en soccer et hockey. Sa passion pour les sports ne s'arrête pas là, ayant également pratiqué le skateboard, le vélo, le football et le baseball dans sa jeunesse.

Michaël Bégin est également un fan de musique Techno, une passion qui l'accompagne dans son quotidien. Ses livres, tout comme sa vie, témoignent de son engagement envers l'amélioration des conditions de vie humaines, en partageant des connaissances qui peuvent faire une réelle différence.

Références

1. **Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.**
2. **Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.**
3. **McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.**
4. **Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. (2015). World Alzheimer Report 2015. Alzheimer's Disease International.**
5. **Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59(6), 912-921.**
6. **Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. (2011). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(9), 753-765.**

7. **van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21.**
8. **Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. 1817.**
9. **Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. *Parkinson disease*. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17013.**
10. **DeMaagd G, Philip A. *Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis*. P T. 2015;40(8):504-532.**
11. **Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, et al. *Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle*. Nat Rev Neurol. 2010;6(12):653-660.**
12. **Huntington, G. (1872). "On Chorea." *The Medical and Surgical Reporter*, 26(15), 317-321.**
13. **Walker, F. O. (2007). "Huntington's Disease." *The Lancet*, 369(9557), 218-228.**
14. **McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). "Huntington's Disease: A Clinical Review." *European Journal of Neurology*, 25(1), 24-34.**
15. **Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., et al. (2014). "Huntington Disease: Natural History, Biomarkers, and Prospects for Therapy." *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 204-216.**
16. **Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., et al. (2015). "Huntington Disease." *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15005.**

17. **Tabrizi, S. J., Ghosh, R., & Leavitt, B. R. (2019). "Huntington Disease: New Insights into Molecular Pathogenesis and Therapeutic Opportunities."** ***Nature Reviews Neurology*****, 15(4), 198-209.**

18. **Brown RH, Al-Chalabi A. "Amyotrophic Lateral Sclerosis."** ***N Engl J Med*****. 2017;377(2):162-172.**

19. **Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. "Amyotrophic lateral sclerosis."** ***Nat Rev Dis Primers*****. 2017;3:17085.**
20. **Mehta P, et al. "Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States."** ***Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.*** **2018;19(1-2):1-14.**
21. **Turner MR, et al. "Mechanisms, models, and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis."** ***Lancet Neurol.*** **2013;12(10):995-1008.**
22. **Couratier P, et al. "Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis."** ***Rev Neurol (Paris)*****. 2016;172(5):263-272.**

23. **McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium.** ***Neurology*****. 2017;89(1):88-100.**

24. **Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias.** ***The Lancet*****. 2015;386(10004):1683-1697.**

25. **Kosaka K. Neurobiology of dementia with Lewy bodies. *Mech Ageing Dev*. 2017;165:41-52.**
26. **Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *The Lancet Neurology*. 2020;19(2):157-169.**
27. **Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-1601.**
28. **Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008;71(9):670-676.**
29. **Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2015;372(3):249-263.**
30. **Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. Mov Disord. 2018;33(8):1131-1143.**
31. **Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. Nat Rev Neurol. 2017;13(4):232-243.**
32. **Steele, J.C., Richardson, J.C., Olszewski, J. (1964). Progressive supranuclear palsy: A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum. *Archives of Neurology*, 10(4), 333-359.**

33. **Höglinger, G.U., Respondek, G., Stamelou, M., et al. (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Movement Disorders*, 32(6), 853-864.**
34. **Dickson, D.W. (2018). Neuropathology of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 77(9), 841-857.**
35. **Boxer, A.L., Yu, J.T., Golbe, L.I. (2021). Advances in progressive supranuclear palsy: Clinical and research perspectives. *Nature Reviews Neurology*, 17(9), 476-490.**

36. **Armstrong MJ, Litvan I. Corticobasal Syndrome and Corticobasal Degeneration: Advances in Diagnosis and Management. Lancet Neurol. 2019;18(10):931-946.**

37. **Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic Criteria and Management of Corticobasal Syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(8):932-940.**
38. **Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Neuropathology of Corticobasal Degeneration: A Case Series. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77(10):937-950.**
39. **Graff-Radford J, Aksamit AJ, Duffy JR, et al. Cognitive and Language Dysfunction in Corticobasal Degeneration. Brain. 2020;143(6):1802-1815.**

40. **Jabbari E, Holland N, Chelban V, et al. Emerging Biomarkers in Corticobasal Degeneration. Mov Disord Clin Pract. 2021;8(2):200-212.**

41. **Rascovsky K, et al. "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia."** ***Brain*****. 2011;134(9):2456-2477.**

42. **Bang J, Spina S, Miller BL. "Frontotemporal dementia."** ***Lancet*****. 2015;386(10004):1672-1682.**
43. **Gorno-Tempini ML, et al. "Classification of primary progressive aphasia and its variants."** ***Neurology*****. 2011;76(11):1006-1014.**
44. **Olney NT, Spina S, Miller BL. "Frontotemporal Dementia."** ***Neurologic Clinics*****. 2017;35(2):339-374.**
45. **Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Hodges JR. "Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management."** ***Lancet Neurol*****. 2011;10(2):162-172.**

46. **Brown, P., & Mastrianni, J. (2010). "The prion diseases".** ***Handbook of Clinical Neurology*****, 95, 389–454.**

47. **Collinge, J. (2016). "Prion diseases of humans and animals: Their causes and molecular basis".** ***Annual Review of Neuroscience*****, 39, 151–170.**
48. **Zerr, I., & Parchi, P. (2018). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease".** ***Handbook of Clinical Neurology*****, 153, 155–174.**

49. **Mead, S., & Reilly, M. (2021). "Genetic forms of human prion disease".** ***Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*****, 92(5), 552–561.**
50. **Kovacs, G. G. (2022). "Neuropathology of prion diseases".** ***Journal of Neural Transmission*****, 129(8), 861–878.**
51. **Kalaria, R. N. (2018). "The pathology and pathophysiology of vascular dementia."** ***Neuropharmacology*****, 134, 226-239.**
52. **O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). "Vascular dementia."** ***The Lancet*****, 386(10004), 1698-1706.**
53. **Dichgans, M., & Leys, D. (2017). "Vascular cognitive impairment."** ***Circulation Research*****, 120(3), 573-591.**
54. **Zekry, D., et al. (2002). "Pathological correlates of dementia in a centenarian population."** ***Neurology*****, 58(6), 900-906.**
55. **Livingston, G., et al. (2020). "Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission."** ***The Lancet*****, 396(10248), 413-446.**
56. **Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage.** ***Alcohol and Alcoholism, 44*****(2), 136-140.**
57. **Sechi, G., & Serra, A. (2007). Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management.** ***The Lancet Neurology, 6*****(5), 442-455.**

58. **Gupta, S., & Warner, J. (2008). Alcohol-related dementia: A 21st-century silent epidemic? *The British Journal of Psychiatry, 193*(5), 351-353.**

59. **Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M. J., Chu, W., et al. (2014). White matter microstructural recovery with abstinence and decline with relapse in alcohol dependence. *Psychopharmacology, 231*(17), 2835-2845.**

60. **Pitel, A. L., Zahr, N. M., Jackson, K., et al. (2012). Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology, 37*(3), 538-546.**

61. **Isenberg-Grzeda, E., Kutner, H. E., & Nicolson, S. E. (2012). Wernicke-Korsakoff syndrome: Under-recognized and under-treated. *Psychosomatics, 53*(6), 507-516.**

62. **Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). "HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)". *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 976-986.**

63. **Saylor, D., Dickens, A. M., Sacktor, N., et al. (2016). "HIV-associated neurocognitive disorder—pathogenesis and prospects for treatment". *Nature Reviews Neurology*, 12(4), 234-248.**

64. **Letendre, S. (2011). "Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated**

neurocognitive disorder". *Topics in Antiviral Medicine*, 19(4), 137-142.

65. **Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., et al. (2007). "Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders". *Neurology*, 69(18), 1789-1799.**
66. **Underwood, J., De Francesco, D., Leech, R., et al. (2017). "Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment". *PLoS ONE*, 12(9), e0185072.**
67. **Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. *Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion.* Science. 1996;271(5254):1423-1427.**
68. **Pandolfo M. *Friedreich ataxia: the clinical picture.* J Neurol. 2009;256 Suppl 1:3-8.**
69. **Rüb U, Brunt ER, Deller T, et al. *Degeneration of the central nervous system in Friedreich's ataxia: neuropathological findings and pathogenetic implications.* Brain Pathol. 2006;16(1):82-97.**
70. **Payne RM, Wagner GR. *Friedreich ataxia: pathogenesis and implications for therapy.* Neurotherapeutics. 2012;9(4):734-746.**
71. **Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. *Safety and efficacy of omaveloxolone in patients with***

***Friedreich's ataxia (MOXIe Study)*. Neurology. 2021;96(3):e366-e377.**

72. **PMC**
73. **CNIB**
74. **Inserm**
75. **HAL Thèses**
76. **Eichler, F. et al. (2017). Gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(17), 1630-1638.**
77. **Van der Knaap, M. S., & Bugiani, M. (2017). Leukoencephalopathies: clinical and genetic heterogeneity. *Nature Reviews Neurology*, 13(3), 233-251.**
78. **Engelen, M. et al. (2012). X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 51.**
79. **Garbern, J. Y. (2007). Pelizaeus-Merzbacher disease: Genetic and cellular pathogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64, 50-65.**
80. **Goyal, U. et al. (2020). Alexander Disease: An Overview. *Journal of Pediatric Neurology*, 18(1), 20-28.**
81. **Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. Semin Neurol. 1993;13(4):333-336.**

82. **Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol. 2008;7(12):1127-1138.**

83. **Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. Exp Neurol. 2013;246:153-165.**

84. **Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Citterio A, Tonelli A. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic update. Neurol Sci. 2014;35(6):883-893.**

85. **Blackstone C. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia. Annu Rev Neurosci. 2012;35:25-47.**

86. **Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. "De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood."** ***Nat Genet.*** **2012;44(9):1030-1034.**

87. **Rosewich H, Sweney MT, DeBrosse S, et al. "Research conference summary: Genotype-phenotype correlations in ATP1A3-related disorders."** ***Neurology.*** **2017;88(8):669-678.**

88. **Brashear A, Sweadner KJ, Cook JF, et al. "ATP1A3-related dystonia-pancerebellar syndrome."** ***Neurology.*** **2018;90(2):e183-e188.**

89. **Demos MK, van Karnebeek CDM, Ross C, et al. "A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome."** ***J Med Genet.*** **2014;51(8):554-558.**

90. **Panagiotakaki E, de Grandis E, Stagnaro M, et al. "Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood—a study of 155 patients."** ***Orphanet J Rare Dis.*** **2015;10:123.**

91. **Sidransky E. "Gaucher disease: insights from a rare lysosomal storage disorder."** ***Nat Rev Genet.*** **2004;5(6):493-504.**

92. **Zimran A, Elstein D. "Management of Gaucher disease: enzyme replacement therapy."** ***Best Pract Res Clin Haematol.*** **2015;28(2):218-231.**

93. **Grabowski GA, Goker-Alpan O. "Gaucher disease and other storage disorders."** ***Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*** **2014;2014(1):44-50.**

94. **Cox TM, Aerts JM, Andria G, et al. "The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of glycosphingolipid storage disorders."** ***J Inherit Metab Dis.*** **2003;26(6):513-527.**

95. **Mignot C, Gelot A, Dobbelaere D, et al. "Neurological manifestations of Gaucher disease type 3."** ***Rev Neurol (Paris).*** **2017;173(7-8):524-532.**

96. **Germain DP. "Fabry disease: A review of current management strategies." *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010;103(9):641-659.**

97. **Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. "Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document." *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10:36.**

98. **Moore DF, Altarescu G, Barker WC, et al. "White matter lesions in Fabry disease occur in 'prior' selectively hypometabolic and hypoperfused regions of the brain." *Neurobiology of Disease*. 2003;14(1):99-107.**

99. **Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. "Cognitive impairment in adult Fabry disease: A systematic review." *Journal of Neurology*. 2010;257(5):812-819.**

100. **Liguori R, Incensi A, De Michele G, et al. "Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease." *Muscle & Nerve*. 2010;41(6):768-771.**

101. **van der Knaap MS, Bugiani M. "Leukoencephalopathies with astrocytic dysfunction." *Nat Rev Neurol.* 2017;13(3):233-244.**

102. **Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. "Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for**

Cerebral Adrenoleukodystrophy." ***N Engl J Med.*** **2017;377(17):1630-1638.**

103.**Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. "Metachromatic leukodystrophy—an update."** ***Neuropediatrics.*** **2010;41(1):1-6.**

104.**Weinstock NI, Kreher C, Favret J, et al. "The Role of Psychosine in Krabbe Disease: Detection and Diagnosis."** ***Clin Lab Med.*** **2020;40(2):299-311.**

105.**van der Knaap MS, Prust M. "Leukodystrophies: A Proposed Classification System Based on Pathogenetic Mechanisms."** ***Neuropediatrics.*** **2017;48(1):3-21.**

106.**Vanier MT. "Niemann-Pick disease type C."** ***Orphanet J Rare Dis.*** **2010;5:16.**

107.**Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. "Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update."** ***Mol Genet Metab.*** **2012;106(3):330-344.**

108.**Lloyd-Evans E, Platt FM. "Lysosomal Ca(2+) homeostasis and signaling in disease."** ***Biochem Soc Trans.*** **2010;38(6):1450-1454.**

109.**Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, et al. "Miglustat reduces neurological disease progression in Niemann-Pick disease type C: A retrospective**

cohort study." ***Mol Genet Metab.*** **2013;108(4):356-361.**

110.**Wassif CA, Cross JL, Iben J, et al. "High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of NPC1 mutations in the human genome."** ***Genet Med.*** **2016;18(1):41-48.**

111.**Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki K, Suzuki K.** ***The GM2 gangliosidoses*****. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, Mitchell G, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill; 2019.**

112.**Bley AE, Giannikopoulou V, Stenger KT, et al.** ***Natural history of infantile GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease)*****. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):13.**

113.**Kaback MM.** ***Population-based genetic screening for reproductive counseling: the Tay-Sachs disease model*****. Eur J Pediatr. 2000;159(Suppl 3):S192-S195.**

114.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).** ***Tay-Sachs Disease Information Page*****. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

115.**Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Suzuki K, Suzuki K.** ***The GM2 gangliosidoses*****. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson KM, Mitchell**

G, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill; 2019.

116.**Sandhoff K.** ***Biochemistry and genetics of GM2-gangliosidosis*****. Clin Neurosci. 1999;6(4):233-238.**

117.**Maegawa GH, Stockley TL, Tropak MB, et al.** ***The natural history of juvenile or adult-onset GM2 gangliosidosis: a systematic review*****. J Inherit Metab Dis. 2006;29(4):435-442.**

118.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).** ***Sandhoff Disease Information Page*****. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

119.**Prusiner SB.** ***Prion diseases and the BSE crisis*****. Science. 1997;278(5336):245-251.**

120.**Brown P, Brandel JP, Sato T, et al.** ***Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an updated report of the World Health Organization*****. Neurology. 2012;79(5):476-485.**

121.**Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al.** ***Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*****. Brain. 2009;132(10):2659-2668.**

122.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).** ***Creutzfeldt-Jakob Disease Fact Sheet*****. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

123.**Prusiner SB.** ***Prion diseases and neurodegeneration*****. Science. 1997;278(5336):245-251.**

124.**Takada LT, Geschwind MD.** ***Prion diseases*****. Semin Neurol. 2013;33(4):348-356.**

125.**Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, et al.** ***Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity*****. Science. 1996;274(5295):2079-2082.**

126.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).** ***Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome Information Page*****. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

127.**Prusiner SB.** ***Prion diseases and neurodegeneration*****. Science. 1997;278(5336):245-251.**

128.**Zarranz JJ, Digon A, Atares B, et al.** ***Phenotypic variability in familial fatal insomnia: A clinical, genetic, electrophysiologic, and neuropathologic study of the first case from the Basque Country*****. Mov Disord. 2005;20(2):147-157.**

129.**Montagna P, Cortelli P, Avoni P, et al.** ***Clinical features of fatal familial insomnia: Italian cases*****. Neurology. 1998;51(6):1498-1501.**

130.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).** ***Fatal Familial Insomnia Information Page*****. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

131.**Prusiner SB.** ***Prion diseases and neurodegeneration*****. Science. 1997;278(5336):245-251.**

132.**Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.** ***A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*****. Lancet. 1996;347(9006):921-925.**

133.**Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al.** ***Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent*****. Nature. 1997;389(6650):498-501.**

134.**European Food Safety Authority (EFSA).** ***Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD)*****. Disponible sur : https://www.efsa.europa.eu/**

135.**Adams D, Coelho T, Obici L, et al.** ***Rapid progression of familial amyloid polyneuropathy: a multinational natural history study*****. Neurology. 2015;85(8):675-682.**

136.**Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al.** ***Transthyretin-related hereditary amyloidosis: update on clinical and genetic aspects, and emerging treatments*****. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(8):795-808.**

137.**Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.** ***Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy*****. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.**

138.**National Organization for Rare Disorders (NORD).** ***Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. Disponible sur : https://rarediseases.org/**

139.**Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al.** ***Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients*. Medicine (Baltimore). 2004;83(5):280-291.**

140.**Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al.** ***Epidemiology and management of neurological manifestations in Sjögren syndrome*. Rev Med Interne. 2019;40(2):92-99.**

141.**Gono T, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. *Cerebral involvement in primary Sjögren's syndrome: a case series*. Clin Rheumatol. 2010;29(12):1521-1526.**

142.**National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). *Sjögren's Syndrome and Neurological Complications*. Disponible sur : https://www.ninds.nih.gov/**

143.**Zamboni G, Delogu R, Pontieri F, et al. *Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis: a clinical and neurophysiological study*. J Neurol. 2018;265(9):2138-2146.**

144.**Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, et al.** ***Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis: pathophysiological mechanisms and***

***therapeutic implications*. J Neurol Sci. 2016;367:221-232.**

145.**Nogales-Gaete J, Alvarez-Reséndiz L, Latorre P, et al. *Clinical and electrophysiological findings in patients with multiple sclerosis and suspected peripheral neuropathy*. Mult Scler Relat Disord. 2021;54:103115.**

146.**National Multiple Sclerosis Society. *Understanding Progressive MS and Peripheral Neuropathy*. Disponible sur : https://www.nationalmssociety.org**

147.**Roberts EA, Schilsky ML. *Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update.* Hepatology. 2008;47(6):2089-2111.**

148.**Czórny D, Litwin T, Chabik G, et al. *Clinical presentation of Wilson's disease with neurological symptoms: A review of 100 cases.* J Neurol. 2019;266(9):2340-2349.**

149.**Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. *Wilson's disease and other neurological copper disorders.* Lancet Neurol. 2015;14(1):103-113.**

150.**Lorincz MT. *Neurologic Wilson's disease.* Ann N Y Acad Sci. 2010;1184:173-187.**

151.**Turnbull J, Kumar S, et al. *Lafora disease: from pathogenesis to treatment strategies.* Nat Rev Neurol. 2012;8(12):735-742.**

152.**Singh S, Ganesh S.** ***Lafora progressive myoclonus epilepsy: a meta-analysis of case reports.*** **Seizure. 2020;80:53-61.**

153.**Berkovic SF, So NK, et al.** ***Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects.*** **Epilepsia. 2019;60(9):1762-1773.**

154.**Walker RH.** ***Neuroacanthocytosis syndromes.*** **Handb Clin Neurol. 2011;100:141-151.**

155.**Jung HH, Danek A, Walker RH.** ***Neuroacanthocytosis syndromes - Chorea-acanthocytosis and McLeod syndrome.*** **Handb Clin Neurol. 2018;153:309-319.**

156.**Levi S, Tiranti V.** ***Neuroacanthocytosis: pathophysiological clues and therapeutic challenges.*** **J Neurol. 2020;267(4):1230-1243.**

157.**Manyam BV.** ***What is and what is not Fahr's disease.*** **Parkinsonism Relat Disord. 2005;11(2):73-80.**

158.**Legati A, Giovannini D, et al.** ***Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export.*** **Nat Genet. 2015;47(5):579-581.**

159.**Lemos RR, Oliveira MF, et al.** ***Primary familial brain calcification: pathophysiology and clinical implications.*** **J Neural Transm. 2019;126(4):617-629.**

160.**DiMauro S, Schon EA.** ***Mitochondrial disorders in the nervous system.*** **Annu Rev Neurosci. 2008;31:91-123.**

161.**Gorman GS, Chinnery PF et al.** ***Mitochondrial diseases: advancing research and treatment.*** **Nat Rev Neurol. 2016;12(11):639-654.**

162.**Wallace DC.** ***Mitochondrial genetic medicine.*** **Nat Genet. 2018;50(12):1642-1649.**

163.**Amir RE, Van den Veyver IB, et al.** ***Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2.*** **Nat Genet. 1999;23(2):185-188.**

164.**Neul JL, Kaufmann WE, et al.** ***Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature.*** **Ann Neurol. 2010;68(6):944-950.**

165.**Olson HE, Demarest ST, et al.** ***CDKL5 deficiency disorder: clinical features, genetics, and potential therapies.*** **Neurotherapeutics. 2019;16(3):540-551.**

166.**Ariani F, Hayek G, et al.** ***FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome.*** **Am J Hum Genet. 2008;83(1):89-93.**

167.**Lublin FD, et al.** ***Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions.*** **Neurology. 2014;83(3):278-286.**

168.**Hauser SL, et al.** ***Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.*** **N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.**

169.**Kappos L, et al.** ***Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.*** **Lancet. 2018;391(10127):1263-1273.**

170.**Dalmau J, et al.** ***Anti-NMDA receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies.*** **Lancet Neurol. 2008;7(12):1091-1098.**

171.**Titulaer MJ, et al.** ***Treatment and prognostic factors for long-term outcome in anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study.*** **Lancet Neurol. 2013;12(2):157-165.**

172.**Graus F, et al.** ***A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.*** **Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.**

173.**Lucchinetti CF, et al.** ***Inflammatory demyelinating diseases of the CNS: A clinical and pathological perspective.*** **Acta Neuropathol. 2014;127(3):303-318.**

174.**Lassmann H, et al.** ***Mechanisms of demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases.*** **Clin Neurol Neurosurg. 2015;129:101-111.**

175.**Kira J, et al. *Chronic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system.* Curr Opin Neurol. 2016;29(3):286-294.**

176.https://www.pexels.com/fr-fr/chercher/cerveau/

Les maladies neurodégénératives

Dans cet ouvrage, Michaël Bégin explore les mystères et les défis des maladies neurodégénératives, ces affections qui affectent progressivement le système nerveux et bouleversent la vie de millions de personnes à travers le monde. En se basant sur les dernières avancées scientifiques et les traitements disponibles, ce livre offre une vue d'ensemble détaillée de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et d'autres troubles neurodégénératifs.

À travers une approche claire et accessible, l’auteur présente les mécanismes biologiques sous-jacents à ces maladies, les symptômes caractéristiques, les stratégies de prise en charge et les traitements actuels. Il met également en lumière l'impact émotionnel et social de ces maladies, tant pour les patients que pour leurs proches.

Un guide essentiel pour comprendre l’évolution des maladies neurodégénératives et leur place dans le paysage médical contemporain. Un ouvrage indispensable pour les professionnels de santé, les étudiants, ainsi que pour toute personne désireuse de mieux comprendre ces affections dévastatrices.

Michaël Bégin